

Université de DAKAR

Faculté mixte de Médecine
et de Pharmacie

ANNÉE 1972

THÈSE N° 11

Le syndrome extrapyramidal de la période de récupération du KWASHIORKOR

(à propos de 25 cas avec tremblements)

par

Isidore Sossa ZOHOUN

Interne des Hôpitaux de Dakar

Né le 20 décembre 1941

à Cotonou (DAHOMÉY)

Thèse présentée et soutenue publiquement le Octobre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Président de Thèse : Professeur Vincent DAN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546620_0007

Le syndrome extrapyramidal de la période de récupération du KWASHIORKOR

(à propos de 25 cas avec tremblements)

par

Isidore Sossa ZOHOUN

Interne des Hôpitaux de Dakar

Né le 20 décembre 1941

à Cotonou (DAHOMÉY)

Thèse présentée et soutenue publiquement le Octobre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Président de Thèse : Professeur Vincent DAN

1912

1912

Le syndrome extrapyramidal de la période de récupération du KWASHIORKOR

(5 pages de 22 cols avec tableaux)



Journal de la Santé
1912
1912
1912

Journal de la Santé
1912

Journal de la Santé
1912

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

PERSONNEL HONORAIRE

DOYEN HONORAIRE Maurice PAYET

DOYEN HONORAIRE Robert CAMAIN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN	Marc SANKALE
PREMIER ASSESSEUR	Michel ATTISO
DEUXIEME ASSESSEUR	Yves BRESSON
SECRETAIRE	André BAILLEUL

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

AU _____

PROFESSEURS

M. René	BAYLET	Hygiène et Santé Publique
M. Yves	BRESSON	Biophysique
M. Henri	COLLOMB	Psychiatrie
M. Paul	CORREA	Obstétrique
M. Vincent	DAN	Pédiatrie
M. Jacques	DEMAILLE	Biochimie
M. Biram	DIOP	Clinique Médicale
M. Jacques	LINHARD	Hématologie
M. André	MAZER	Physiologie
M. Cyprien	QUENUM	Anatomie Pathologique
M. Marc	SANKALE	Clinique Médicale
M. Henri	TOSSOU	Urologie
M. Wawupe Valentin VOVOR		Pathologie Chirurgicale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. Alioune Badara	DIOUF	Chirurgie Générale
M. Bertène	JUMINER	Parasitologie
M. Adolphe	MENYE	Cancérologie

PROFESSEUR ASSOCIE

M. François	DIENG	Médecine Légale
-------------	-------	-----------------

PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE

M. Guy	GRAPPIN	Chirurgie Dentaire
--------	---------	--------------------

...../...

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. André	BELLOSI	Biophysique
Mme Monique	CASTETS	Bactériologie
M. Joseph	DIALLO	Ophtalmologie
M. Iba Mar	DIOP	Maladies Infectieuses
M. Michel	DUMAS	Neurologie
M. Ibrahima	FAYE	Dermatologie
M. Samba	GUEYE	Anesthésiologie
M. Papa	KOATE	Cardiologie
M. Jean Jacques	PAPY	Physiologie
M. Idrissa	POUYE	Orthopédie Traumatologie
M. Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
M. Gabriel	SENGHOR	Pédiatrie
M. Ahmédou	SCW	Médecine Interne
M. René	ZINSOU	Obstétrique
M. Claude	ARGENSON	Anatomie
M. Georges	CFAY	Chirurgie

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. Lamine	DIOP	O. R. L.
Mme Yolande	NOUHOUAYI	Histologie
M. Ibrahima	SECK	Biochimie

CHEFS DE TRAVAUX

Melle Simone	DAUCHY	Hygiène
Mme Georgette	DIEBOLT	Hématologie
M. Samba	DIALLO	Parasitologie
M. Papa Demba	N'DIAYE	Anatomie Pathologique
M. René	N'DOYE	Biophysique
Mme Yvette	VEZARD	Bactériologie
M. Abdoul Biram	WANE	Biochimie

...../...

ASSISTANTS DE FACULTE

ASSISTANTS DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. François	ASTABIE (P.M)	O . R . L .
M. Souleymane	BASSABI	Ophtalmologie
M. Fadel	DIADHIOU	Obstétrique
M. Samba	DIOP	Médecine Préventive et Hygiène
M. Mouhamadou	FALL	Pédiatrie
M. Vincent	FRAMENT	Clinique Médicale
M. Joseph	LAUROY (P.M)	Obstétrique
M. Jean Pierre	MARCHAND	Dermatologie
Melle Chantal	MARTINANT de PRENEUF	Psychiâtre
M. Aristide	MENSAH	Urologie
M. Henri	RUSCHER	Clinique Médicale
M. Honoré	ODOULAMI	Chirurgie
M. Rambré	OUMINGA	Cancérologie Chirurgicale
M. Abdou Rahmane	SOW	Maladies Infectieuses
M. Papa	TOURE	Chirurgie

ATTACHES DE FACULTE-ASSISTANTS

DE SCIENCES FONDAMENTALES

M. Antoine	OBONDO	Anatomie Pathologique
M. Doudou	BA	Biophysique
M. Lamine	DIAKHATE	Histologie
Mme Madeleine	DUCLOS	Biophysique
M. Alain	GUYADER	Stomatologie
Mme Dominique	LAURENS	Parasitologie
M. Abibou	SAMB	Bactériologie
M. Sadio	SYLLA	Anatomie
M. Abdou Aziz	THIAM	Biochimie Médicale
Mme Anne Marie	TOURAME	Physiologie
M. Ibra Mamadou	WANE	Physiologie

...../...

ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE

M. Oumar	BAO	Clinique Médicale
M. Djmathie	COLY	Clinique Médicale
M. Adrien	DIOP	Chirurgie
M. Babacar	DIOP	Psychiâtre
M. Papa Massal	DIOP	Obstétrique
M. Abdou Rahmane	KANE	Pneumophtisiologie
M. Ibrahima	NIANG	Pédiatrie
M. M'Baye	N'DOYE	Electro-Radiologie

ATTACHES DE PSYCHOLOGIE

Mme Conception STIEVENARD Psychiâtre

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE

PHARMACIE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

1971 - 1972

PROFESSEURS

M. Michel	ATTISSO	Parasitologie et Zoologie
M. Humbert	GIONO BARBER	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Jacques	JOSELIN	Biochimie Pharmaceutique
M. Oumar	SYLLA	Pharmacie Chimique et Chimie Org.

PROFESSEURS ASSOCIES

M. Joseph	BERHARO	Botanique et Matière Médicale
-----------	---------	-------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. François	FAURAN	Chimie Analytique
M. Georges	GRAS	Toxicologie

MAITRE - ASSISTANT

Mme Paulette	GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
--------------	--------------	-----------------

CHEF DE TRAVAUX

Melle Urbane	TANGUY	Chimie Organique et Pharmacie Chim.
--------------	--------	-------------------------------------

...../...

ASSISTANTS TITULAIRES DELEGUES DANS LES FONCTIONS DE
CHEFS DE TRAVAUX

Mme Elisabeth	DUTRUGE	Biochimie Pharmaceutique
M. Guy	MAYNART	Botanique
Mme Arlette	QUENUM	Zoologie
Melle Catherine	PELLISSIER	Chimie Analytique

ASSISTANTE TITULAIRE

Mme Suzanne	KARAM	Pharmacie Galénique
-------------	-------	---------------------

ASSISTANTE STAGIAIRE DELEGUEE DANS LES FONCTIONS
DE CHEFS DE TRAVAUX

Mme Marie José	FAURAN	Physique
----------------	--------	----------

ASSISTANTS STAGIAIRES

M. Mamadou	BADIANE	Chimie Organique
Mme Aïssatou	LY	Pharmacodynamie
Mme Janine	MONDAIN	Chimie Analytique et Toxicologie
M. Mamadou	SIMAGA	Chimie Organique

...../...

1997 1998 1999 2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025

"Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque". -

$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$

JE DEDIE CE TRAVAIL

à JEANNETTE, mon épouse

pour sa contribution inestimable

A MON PERE, A MA MERE,
A MON GRAND FRERE ROGER

En témoignage de ma reconnaissance pour les nombreux
sacrifices qu'ils ont consentis afin de me permettre des
études aussi longues.

A TOUTES MES SOEURS, A TOUS MES FRERES
En particulier à THEOPHILE, à qui je souhaite une
brillante carrière médicale.

A TOUS MES ONCLES ET TANTES PATERNELS ET MATERNELS
A MES NIECES ET NEVEUX
A TOUTE LA FAMILLE AZA
A TOUS MES CAMARADES D'ENFANCE DE CADJEHOUN
A ALEXIS ASSAVEDO ET SES ENFANTS

A LA FAMILLE APOVO, en particulier

A JUSTINE ET JEAN-MARIE

Plus que des amis, ce sont de vrais frères.
Leur volonté de me voir réussir a été pour
moi un grand stimulant.

A MA BELLE-MERE, femme incomparable

Je lui renouvelle ici toute ma gratitude, et mes respectueux hommages.

A CHARLOTTE et NICOLAS AZOMAHOU

A MARIE et PAULIN YALO

A ABDCURAHMANE KA, sa femme et ses enfants

A toutes les familles DAGNON et DOFONNOU

A tous mes amis de Dakar; en particulier

au ménage TIDIANI

au ménage HOUNDALEO

A CAPO-CHICHI EMILE et sa femme

A GOHOUN MICHEL et sa fille MARGUERITE COLETTE

A ALAMENOU et à sa femme

Au ménage HOUNTONDJI Clavert

A tous mes anciens professeurs du COLLEGE

PERE AUPIAIS de COTONOU, en particulier à

MICHEL PERA, in memoriam

A mon maître du Cours Primaire, LAURIANO MANUEL,

pour l'estime qu'il m'a toujours témoigné.

Au Docteur P. VUYLSTEKE

Hématologiste

Par vos conseils et votre exemple, vous nous avez été
très utile pour nos premiers pas en hématologie.

Au Docteur Jacques LINHARD,

Professeur d'Hématologie à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de DAKAR.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir accepté dans votre
Service, et de patronner nos débuts dans cette discipline diffi-
cile qu'est l'hématologie.

A TOUS MES AINÉS DANS LA CARRIÈRE :

Dr GOUDOTE, Dr NOUHOUAYI

Dr ALIHONNOU, qui fut pour moi un grand frère et un ami

A TOUS LES ANCIENS ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE du SERVICE de PÉDIATRIE

DEBROISE et son épouse, ZUCKER, TCHERNIA, BOAL, BOISSON.

Ils ont tous été confrontés avec le syndrome dont il sera
question dans cette thèse.

A TOUS MES COMPAGNONS D'INTERNAT, en particulier à mes promotionnaires

Nicolas KUAKUVI, Léon MEDJI, Gilles CHERBONNEL
et à leurs épouses.

Au Docteur DIALLO NEQUET et à son épouse.

A Claude ROGE et à sa famille à TOULOUSE

A Gilbert TENDENG et à son Epouse

A notre MAITRE et PRESIDENT DE THESE

Le Docteur VINCENT DAN

Professeur de PEDIATRIE à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de DAKAR.

Nous sommes heureux d'être depuis plusieurs années votre Interne dans ce Service de Pédiatrie que vous dirigez avec un rare dynamisme et un dévouement exemplaire.

Vous nous faites actuellement le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, après nous avoir guidé et soutenu, avec une paternelle bienveillance tout au long de sa rédaction. Nous apprécions beaucoup votre esprit de clarté, d'organisation rationnelle, et votre simplicité derrière laquelle se cache un coeur généreux et ardent.

C'est l'occasion de vous exprimer notre sincère reconnaissance pour tout ce que nous vous devons, ainsi que notre fidèle et filial attachement.

Nos remerciements vont aussi à votre aimable épouse pour l'accueil qu'elle nous a toujours réservé.

A notre ancien MAITRE,

Le Docteur Pierre SATGE

Ancien Professeur de Pédiatrie à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de
DAKAR 1964 - 1970

Actuellement Directeur de l'Ecole de Puériculture de la Faculté de Médecine de PARIS.

Nous avons eu l'honneur d'avoir été, plusieurs années durant, votre EXTERNE puis votre INTERNE dans le Service de Pédiatrie de Dakar. Nous avons profité de la clarté de votre enseignement, admiré votre dévouement inlassable et apprécié la délicatesse avec laquelle vous vous penchiez sur les grands problèmes pédiatriques actuels de l'Afrique Noire. Grâce à vous, notre génération a compris que "... la malnutrition est la toile de fond sur laquelle se déroulent tous les drames de la croissance et de la mortalité..." (153). Associant l'action à l'enseignement théorique, vous avez réalisé une oeuvre admirable de pédiatrie sociale dans les zones rurales et sub-urbaines du Sénégal.

C'est vous, enfin, qui nous avez confié ce passionnant sujet de thèse, nous donnant ainsi la chance énorme de nous pencher sur les aspects biochimiques du kwashiorkor, qui nous étaient, récemment encore, très peu familiers. Nous vous assurons de notre respectueux attachement, en espérant que vous ne serez pas trop déçu à la lecture de cette thèse dont vous avez jeté les bases avant de quitter Dakar.

Notre dette à votre égard est de celles que l'on est heureux d'augmenter chaque jour un peu plus.

A notre JURY de THESE

Le Docteur Henri COLLOMB, notre MAITRE,

Professeur de Neuro-psychiatrie à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie
de DAKAR.

Vous nous faites aujourd'hui le grand honneur de siéger parmi les membres de notre jury de thèse, après avoir accepté d'examiner personnellement plusieurs de ces enfants "trembleurs" que nous amenions volontiers dans votre Service. A ces occasions, comme pendant le semestre que nous avons passé en Neurologie, nous avons pu admirer l'élégance et la subtilité de votre sens clinique, qui vous permet de diagnostiquer, de dépouiller les cas les plus difficiles.

Si les étudiants de ma Promotion se pressaient dans l'amphithéâtre pour recueillir précieusement vos leçons de psychiatrie, c'est parce qu'ils ont découvert en vous un homme exceptionnel, alliant un savoir très vaste à une grande simplicité. Votre bonté et votre humanité sont pour nous un modèle. Elles vous valent d'être adulé et vénéré de votre personnel comme de vos malades. Vos travaux sur la psychiatrie transculturelle font autorité dans le monde entier. Puissiez réussir dans vos efforts actuels de créer un Internat en psychiatrie pour former des psychiatres africains à votre image.

A notre JURY de THESE

Le Docteur Michel DUMAS, notre MAITRE,

Professeur Agrégé de Neurologie à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de DAKAR.

Notre passage dans votre Service a été très enrichissant.
Votre amour du travail bien fait et votre haute compétence dans cette discipline aride forcent l'admiration et font de vous un exemple vivant pour notre génération.

Nous vous remercions spécialement pour la part que vous avez prise dans l'élaboration de cette thèse.

Le Docteur Gabriel SENGHOR, notre MAITRE,

Professeur Agrégé de Pédiatrie à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de DAKAR.

Vous connaissez parfaitement le syndrome dont il est question dans cette thèse.

Les nombreuses années que nous avons passées à vos côtés, au chevet de ces pauvres enfants, nous ont fait découvrir en vous un maître honnête, respectant les idées des autres, préoccupé par le souci de trouver de nouvelles méthodes de lutte contre la malnutrition, ce drame de l'ignorance et du sous-développement.

Il nous est très agréable de vous compter parmi les membres de notre jury. Puissiez-vous trouver ici le témoignage de notre déférente reconnaissance.

A notre examinateur de thèse,

Le Docteur Jean-Jacques PAFY

Professeur Agrégé de Neuro-biologie à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de DAKAR.

Votre arrivée à Dakar a provoqué une rénovation des techniques d'exploration neuro-physiologique, et notre travail en a grandement bénéficié. Nous vous remercions de votre contribution effective à cette thèse et de l'accueil très sympathique que vous nous avez constamment réservé dans vos laboratoires. Nous avons pu constater durant les séances de polygraphie votre très haute compétence théorique et technique.

Nous sommes heureux que vous ayez à juger ce travail.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUE A NOTRE FORMATION

Les Docteurs Michel REY, Christian LAFAYE Iba mar DIOP, nos maîtres,
professeurs des Maladies Infectieuses

Les deux semestres que nous avons passés auprès de vous, dans le Service des Maladies Infectieuses de Dakar nous ont marqué pour toujours. Comme beaucoup d'autres, nous sommes particulièrement heureux d'avoir été parmi vos élèves.

Le Doyen Marc SANKALE, et ses prédécesseurs les doyens honoraires Maurice PAYET
fondateur de cette Faculté, et Robert CAMAIN, professeur d'Histologie.

Respectueuse reconnaissance pour leur enseignement de qualité.

NOUS TEOIGNONS NOTRE PROFONDE RECONNAISSANCE A TOUS
CEUX QUI NOUS ONT APPORTE LEUR GENEREUX CONCOURS POUR
L'ELABORATION DE CETTE THESE .

Docteur P.L. GIRARD

Professeur Agrégé de Neurologie

Votre contribution a été décisive dans ce travail ;
les nombreux après-midi que nous avons passés en-
semble à discuter les E.E.G. de nos malades nous
ont fait découvrir en vous, à travers le professeur
très doué et méthodique, un homme très sympathique
et très patient face à nos errements.

Docteur Yves INGENBLEEK,

Ancien Assistant chef de Clinique de Pédiâtrie

Nous vous remercions de l'enseignement pédiatrique
que vous nous avez donné autrefois au lit des mala-
des, et de vos conseils judicieux pour l'élaboration
de la partie biochimique de cette thèse.

Docteur Mohamadou FALL

Assistant-Chef de clinique du Service de Padiâtrie du C.H.U. de DAKAR

Vos connaissances très étendues dans toutes les
disciplines de la Pédiâtrie, votre ardeur au travail
et votre constant désir de nous faire profiter de
votre expérience clinique font de vous un chef de
file admiré voire envié.

Recevez ici toute notre gratitude pour votre contri-
bution effective à ce travail.

TOUS LES ASSISTANTS, CHEFS DE CLINIQUE DU SERVICE DE PEDIATRIE DU
C.H.U. DE DAKAR .-

- Professeur Agrégé Abdou SANOKHO
- Docteur Ibrahima NIANG
- Docteur Michel CHARREAU

TOUS LES MEDECINS, EXTERNES ET INTERNES ACTUELS DU SERVICE DE PEDIATRIE
en particulier Léandre MARTIN, Yoro GANDEGA, Cosme GANYE.

Nous tenons à remercier également :

Le Docteur DIOP Lamine

Médecin-Chef du Service de OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE, pour l'accueil qu'il nous a réservé pendant le stage très utile effectué dans son Service.

Le Docteur Cyprien QUENUM,

Professeur d'Anatomie Pathologie

Tous les Chirurgiens qui nous ont enseigné la théorie ou la pratique, en particulier le Docteur A. MENSAH, le professeur Agrégé POUYE et les professeurs H. TOSSOU et R. ZINSOU qui continuent de nous être utiles par leurs judicieux conseils.

Tous nos Conférenciers d'Internat, en particulier les Professeurs René LOUIS, Adolphe MENYE et Biram DIOP, et à Moustapha SOW!

Tous les médecins étrangers, avec qui nous sommes restés en correspondance et dont les conseils nous ont été très utiles, en particulier :

Le Docteur I. FREEMAN (Service de Pédiatrie Baragwanath Hospital, Johannesburg)

Le Docteur E.J. KAHN (91) (Director of Pediatrics, Harlem Hospital Center, Columbia University. U.S.A.)

Le Docteur R.B. WOODD-WALKER (The Royal Hospital, WOLVERHAMPTON Staffordshire, England).

Le Docteur P.C. BAJPAI, professor of Pediatrics, King George's Medical College Lucknow (INDIA)!

NOS REMERCIEMENTS SINCERES

A tout le Personnel du Service de Pédiatrie et du Service des Maladies Infectieuses
des Hôpitaux Universitaires de DAKAR.

A Madame Paulette BERNARD et à Marcel JACQUESSON, biochimistes de l'hôpital Aristide
le Dantec, pour tous les services qu'ils nous ont rendus et leur amabilité

Aux laboratoires ROCHE et MILOT pour leur contribution

A Madame TOURE née Fatou DIA

Au Docteur M'baye N'DOYE et à tout le personnel du service de radiologie

A tout le personnel du Service d'électro-encéphalographie de l'Hôpital de FANN

A Monsieur André BAILLEUL, Secrétaire Général de la Faculté de Médecine de DAKAR,

A Madame CAVE, à Pierre SARR, à Mlle Scholastique BADJI.

A Mlles Binta GUEYE et N'Deye Lala TRAORE, qui nous ont dactylographié ces textes
avec rapidité et talent.

A Mr. DIAKHATE et à tout le personnel du Centre des Oeuvres Universitaires de DAKAR

A tout le personnel de la Bibliothèque de l'Université de DAKAR

PREMIERE PARTIE

PROLOGUE

INTRODUCTION

HISTORIQUE

P R O L O G U E

Qu'il nous soit permis d'exposer, en manière de prologue, notre première observation du syndrome qui fait l'objet de ce travail. C'était le 28 Novembre 1964, au matin.

M... D... est un nourrisson ouoloff de 25 mois, admis depuis 10 jours dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital Universitaire de DAKAR pour kwashiorkor. A ce 10ème jour de son hospitalisation, le nourrisson semble hors de danger : les oedèmes ayant disparu complètement quatre jours auparavant, la courbe de poids devenant ascendante, la protidémie redevenue normale. L'examen clinique montre un enfant souriant dont l'état de santé est en nette voie d'amélioration. La sortie est envisagée pour les prochains jours.

Le 12ème jour d'hospitalisation, soit 48 heures après avoir constaté ce beau succès obtenu uniquement par une diététique thérapeutique, l'enfant se réveille souffrant de Tremblements généralisés et permanents avec impossibilité de se tenir debout et de marcher. Sa voix est devenue ohcyrotante.

L'état général de cet enfant est encore bon ainsi que l'état de conscience, et il n'existe aucune anomalie clinique en dehors des tremblements accompagnés de troubles locomoteurs. Un certain nombre d'examens complémentaires sont demandés d'urgence : liquide céphalo-rachidien (étude cytologique et chimique), glycémie, calcémie, magnésémie, numération et formule sanguines.

Une discussion animée, mais pleine d'intérêt, s'engage

alors entre les Assistants et le Chef de Service*, mais n'aboutit à aucune conclusion nette. Le syndrome qui se déroule sous nos yeux ne correspondant à aucune des complications connues du kwashiorkor, il demeure une certaine perplexité qui n'a pu, évidemment, rassurer la mère. Sur ce plan, les voisines de la même chambre ont eu plus de succès que nous, car pour elles, il s'agissait d'un "maraboutage". Autrement dit, l'enfant venait d'être possédé par un esprit qui l'habite. Dès lors, nous avons eu beaucoup de mal à garder ce nourrisson et sa mère qui, visiblement, prenait acte de nos incertitudes quant au devenir de son enfant.

Il s'agit de tremblements qui ne disparaissent qu'avec le sommeil et qui réapparaissent au réveil, non influencés par les médications symptomatiques. Les jours suivants, les choses restent en l'état. Au cours d'une autre visite, le Chef de Service avance devant ces tremblements persistants qu'il s'agit là sûrement du "SYNDROME NEUROLOGIQUE DE LA PERIODE DE RECUPERATION DU KWASHIORKOR", syndrome particulier rencontré de temps à autre au décours des malnutritions protidiques et évoluant spontanément vers la guérison au bout de quelques semaines ou de quelques mois.

Effectivement, notre nourrisson de 25 mois quitte l'hôpital au bout de 30 jours complètement débarrassé de ses tremblements et en excellent état général.

* Professeur Pierre SATGE

Depuis, il nous arrive quelquefois de rencontrer de façon inopinée ce même syndrome dans les mêmes circonstances et avec la même évolution favorable. Notre intérêt va grandissant en présence de chaque nouveau cas qui nous apprend toujours quelque chose de plus. C'est ainsi que nous avons su que le tableau clinique complet comporte outre les tremblements localisés ou généralisés, une hypertonie extrapyramidale, une exagération des réflexes ostéotendineux, des troubles statiques et locomoteurs, et une brady-
psychie plus ou moins prononcée.

Nos recherches bibliographiques nous ont fait découvrir les premiers cas décrits en Afrique (90). Les observations qui constituent le matériel d'étude de ce travail sont maintenant assez nombreuses et assez cohérentes, parce que mises au point par une même équipe de pédiatres, de neurologues, de biologistes. Notre objectif est de parvenir, à partir de l'ensemble de ces observations, à une connaissance plus poussée de ce syndrome, afin de marquer une étape.

Le syndrome que nous décrivons n'a pas encore un cadre nosologique précis. Si sa nature extrapyramidale ne fait pas de doute, son assimilation aux syndromes parkinsoniens n'est pas aisée. Plusieurs synonymes sont employés pour le désigner, dont certains nous sont suggérés par les auteurs anglophones :

- Tremblements du kwashiorkor ou du post-kwashiorkor, ou mieux, de la période de récupération du kwashiorkor.
- Encéphalopathies aiguë du post-kwashiorkor
- Syndrome extrapyramidal du kwashiorkor
- "Syndrome des tremblements"
- Syndrome de KAHN (92)
- Syndrome neurologique "de récupération" du kwashiorkor, équivalent du "Recovery Syndrome" des auteurs latino américains. (70).
- "Maladie des tremblements" (73) du nourrisson.

LE KWASHIORKOR ET SES COMPLICATIONS A LA PERIODE DE RECUPERATION :

Maladie vieille comme le monde, objet de nombreuses recherches dans les nombreux pays où il sévit, la malnutrition calorique et protidique grave (Kwashiorkor) n'a pas encore livré tous ses secrets. Les travaux des chercheurs, des biochimistes, des pédiatres conduisent à penser que cette affection est toujours d'actualité par son incidence croissante et par certaines de ses complications.

On connaissait depuis longtemps l'étiologie et les circonstances d'apparition de cette affection nettement définie sur les plans clinique et biologique ; son traitement correct amène des taux de guérison élevés.

Parmi les complications, ce sont celles qui surviennent à la période de récupération qui vont retenir notre attention. Un de leurs traits est de comporter un caractère géographique. Ainsi, nous ne rencontrons jamais à DAKAR le genre de syndrome de récupération fréquemment décrit par les auteurs latino-américains (70), avec un gros foie, une circulation collatérale, une hypertrichose et une éosinophilie. Les relations de ce syndrome dit "de GOMEZ" avec le Kwashiorkor demeurent inconnues, mais il survient généralement vers le 20ème jour du traitement, chez un enfant qui a déjà perdu ses oedèmes et normalisé son taux de protides sanguins. Son évolution est bénigne et sans séquelles.

En revanche, la période de récupération du Kwashiorkor est marquée à DAKAR par deux sortes de complications : l'une, hématologique, très fréquente, et l'autre, neurologique, relativement rare.

La complication hématologique :

Elle consiste en une anémie avec érythroblastopénie survenant également vers le 20ème jour du traitement, au moment où tous les signes cliniques et biologiques du Kwashiorkor ont disparu. Elle a déjà fait l'objet d'une thèse dans le Service (18) et de nombreuses publications(205) Elle disparaît assez vite.

La complication neurologique :

C'est la plus curieuse et c'est elle qui fait l'objet de ce travail. Il s'agit essentiellement d'un tremblement particulier, apparaissant chez un petit nombre d'enfants, mais toujours au moment où les signes évoluent vers la guérison, et parfois même lorsqu'on prévoit déjà la sortie de l'enfant. De façon étonnante, cette complication se manifeste alors comme "un coup de tonnerre dans un ciel serein". Son apparition est brutale, imprévisible.

Le syndrome neurologique de récupération du Kwashiorkor comprend aussi, en dehors des tremblements, une forme convulsivante plus rare, mais généralement bénigne, car il s'agit de crise convulsive unique. Quand on se penche sur certaines obscurités physiopathologiques et sur les complications évolutives du Kwashiorkor, l'on ne peut s'empêcher de considérer cette affection comme unique dans son genre et renfermant encore, malgré les nombreuses tentatives d'explication pathogénique, beaucoup de points troublants.

Les guérisseurs africains de l'époque précoloniale, quant à eux, avaient déjà reconnu l'aspect "mystérieux" de la malnutrition infantile, désignée dans presque tous les dialectes par diverses appellations évocatrices. Originellement, (192) le terme

"Kwashiorkor" renferme une notion de fatalité, de prédestination. Dans certaines régions encore, un enfant souffrant de Kwashiorkor est un enfant condamné ; le guérisseur fait peu d'effort pour l'empêcher de retourner au destin qui le réclame. Et pourtant les indigènes n'ont probablement jamais connu la plus étrange des manifestations du Kwashiorkor, les tremblements, car ceux-ci n'apparaissent qu'au début de la période de guérison.

HISTORIQUE DU SYNDROME DES TREMBLEMENTS :

Dans la littérature médicale, le syndrome neurologique de la période de récupération du Kwashiorkor est resté longtemps méconnu, et pour plusieurs raisons. Dabord, pour sa faible incidence : les petits Centres qui n'hospitalisent pas beaucoup de Kwashiorkors peuvent ne pas l'observer pendant de longues années. Ensuite, certains médecins ont pu considérer ce syndrome comme une manifestation sans rapport avec le Kwashiorkor guérissant, puisqu'il survient au moment où la maladie s'amende. A l'inverse, d'autres médecins en font "une complication de plus" au cours du Kwashiorkor. Une hypocalcémie est alors généralement incriminée, mais aussi une hypoglycémie, une avitaminose, où même un état de mal convulsif. De là découlent des attitudes thérapeutiques à visée symptomatique ou étiopathogénique, sans influence réelle sur ce syndrome qui évolue spontanément vers la guérison.

La véritable histoire de ce syndrome commence avec les publications du médecin américain E. KAHN (90), (91), (92), qui l'a étudié chez les Bantous d'Afrique du Sud. Il s'y consacra de 1954 à 1957, en fit une description précise et complète. Par des communications personnelles auprès de ses collègues de divers pays

anglophones (TROWELL et DEAN à KAMPALA, WILLIAMS au GHANA, WALT à DURBAN et HANSEN à CAPETOWN), il a pu établir que la même entité clinique, biologique et évolutive existait ailleurs. Malheureusement, son départ pour les ETATS-UNIS mit fin à ses recherches. Chose curieuse, ses publications n'ont pas rencontré d'échos jusqu'à ce jour. Aucun Traité sur le Kwashiorkor ne mentionne le syndrome neurologique de la période de récupération parmi les complications, exception faite pour l'intéressant ouvrage de JELLIFFE (88), qui ne lui consacre cependant que quelques lignes.

Ce syndrome suscite parfois une vive curiosité après une grande surprise. Ainsi, récemment, des médecins anglais ayant servi au NIGERIA durant la dernière guerre civile qui a secoué ce pays, ont exprimé par correspondance privée ou ouverte ((199) leur étonnement et leur désarroi en présence des nombreux cas de tremblements observés chez les nourrissons au décours du Kwashiorkor. Il s'agissait du "syndrome de KAHN" qu'ils ignoraient.

Mais, hors d'Afrique des symptômes extrapyramidaux, dominés par des tremblements, avaient été rapportés par certains auteurs. En Allemagne, ZAPPERT (201) décrivait, en 1909, "le tremblement cérébral aigu" chez 18 enfants probablement atteints de malnutrition. On connaissait très mal les maladies nutritionnelles à cette époque. ZAPPERT disait que ces enfants avaient une santé débile entraînée par une "alimentation inadéquate".

Plus près de nous, GERBASI (65) rencontrait la même entité clinique en Sicile et en fait de nombreuses publications de 1949 à 1953, sous le nom de "parkinsonisme aigu" du nourrisson. Mais le syndrome frappe des enfants plus anémiés que malnutris. Pour GERBASI et ses élèves, l'étiologie devait être une carence en

vitamine B. 12, vitamine qui manque dans le lait de chèvre entrant dans l'alimentation de ces nourrissons. Cette hypothèse semble être confirmée par la disparition de ces syndromes dans les pays occidentaux avec l'usage de plus en plus répandu de laits autres que le lait de chèvres. Mais le problème semble plus complexe. Nous y reviendrons.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DU SYNDROME MALNUTRITIONNEL

A. - GENERALITES

Constitution du matériel d'étude (P. 11)

Etude biographique de l'échantillon

B. - SIGNES CLINIQUES A L'ENTREE

Signes fonctionnels et physiques

Etat staturo-pondéral

C. - Examens de laboratoire

D. - Traitement du kwashiorkor

E. - Conclusion

ETUDE DU KWASHIORKOR A PARTIR DU MATERIEL D'ETUDE :

A) GENERALITES

Matériel d'étude :

Un groupe de 25 enfants admis dans le Service de Pédiatrie, de Novembre 1964 à Décembre 1970, soit pendant une période de 6 ans et 2 mois, constituent notre matériel d'étude. Tous ces enfants atteints de Kwashiorkor ont souffert, au décours de leur maladie, d'une encéphalopathie caractérisée par un syndrome extrapyramidal avec des tremblements d'un type particulier.

La répartition des cas par année est la suivante :

- 1964 (Novembre).....	1 cas
- 1965.....	3 cas
- 1966.....	4 cas
- 1967.....	5 cas
- 1968.....	2 cas
- 1969.....	4 cas
- 1970.....	6 cas.

FREQUENCE :

Ce "syndrome des tremblements" est peu fréquent. Il touche approximativement 3 à 4 enfants sur une moyenne de 350 Kwashiorkors hospitalisés chaque année dans le Service.

La fréquence calculée, par rapport aux 2278 Kwashiorkors admis pendant la période d'observation, est de 1,1% (Tableau 1).

Années	Nb. d'entrants	Nb. de Kw	% de Kw	Nb. de cas de tremble- ments	% des Trem- blements par rapport aux Kwashiorkors
1964 (Nov. Décembre)		38		1	
1965	2287	346	15,1	3	0,9
1966	2193	333	15,2	4	1,2
1967	2037	503	24,5	5	1
1968	2043	321	15,7	2	0,6
1969	2173	337	15,5	4	1,3
1970	2123	400	19,6	6	1,5
TOTAL	12856	2278	18%	25	1,1

TABLEAU 1

AGES :

Dix neuf enfants sur 25 sont âgés de 18 à 30 mois, ce qui coïncide bien avec la tranche d'âge où le Kwashiorkor est le plus fréquent (35). Les âges extrêmes de notre échantillon sont de 11 et 36 mois. L'âge moyen est de 24 mois : huit enfants, soit près du tiers, sont âgés de 24 à 25 mois. Or, des études antérieures (35) avaient établi que la grande majorité des Kwashiorkors, plus de 44%, sont

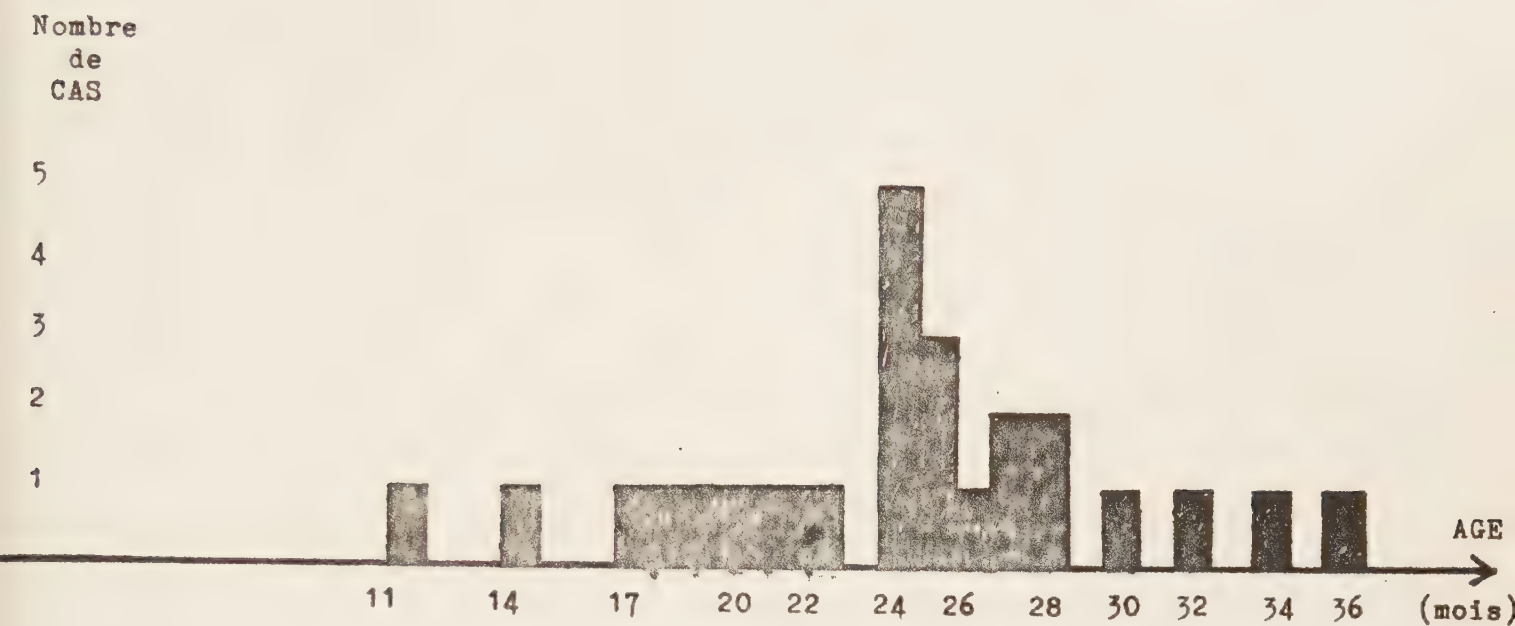


FIG. 1
REPARTITION DES CAS SELON L'AGE

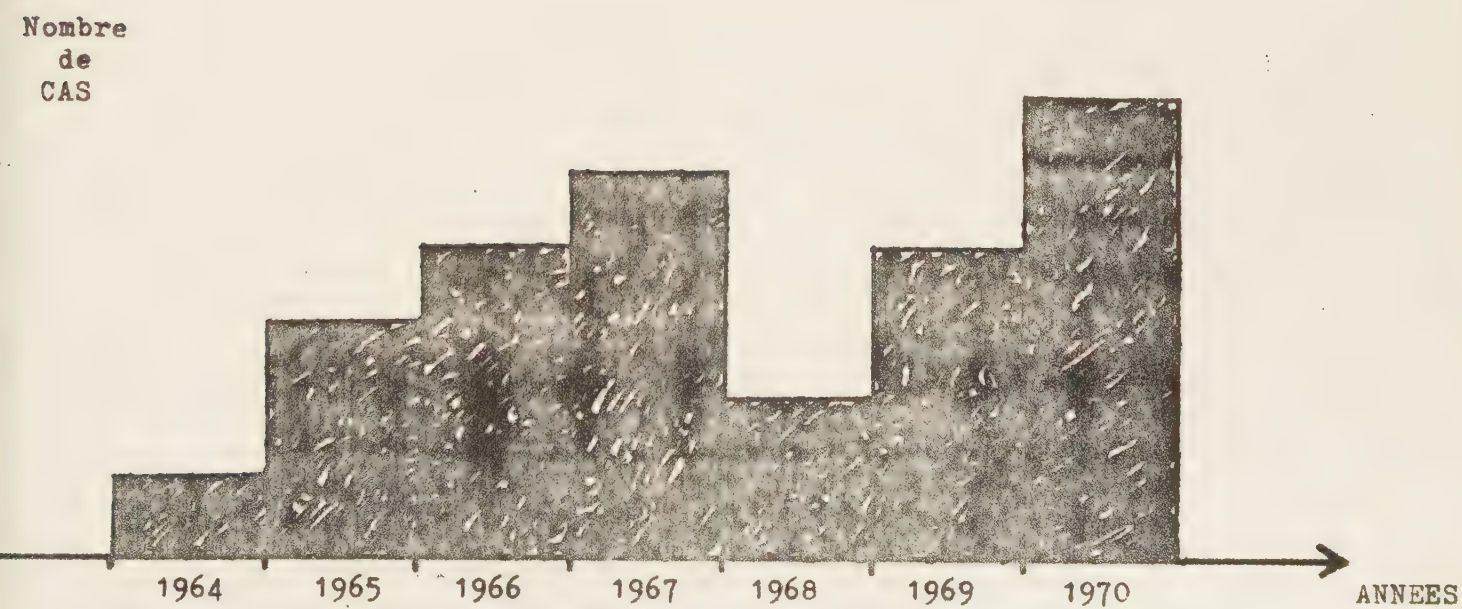


FIG. 1 (bis)
REPARTITION DES CAS SELON LES ANNEES

âgés de 19 à 24 mois, l'âge moyen se situant entre 21 et 22 mois, Il existe là un léger décalage de 3 mois par rapport à l'âge moyen de notre échantillon. Il en ressort que les enfants qui tremblent ont connu, pour la plupart, une période de prékwashiorkor plus longue qu'il n'est habituel.

SEXE :

Notre groupe de 25 enfants ne compte que 3 filles. Cette forte prédominance du syndrome des tremblements dans le sexe masculin (88%) n'a pas manqué de nous surprendre, puisque nous hospitalisons à peu près autant de garçons que de filles pour le diagnostic de Kwashiorkor. Les statistiques font état parfois d'une prédominance masculine dans le Kwashiorkor (81) : en réalité, elle est minime, de l'ordre de 52% contre 48%, comme l'ont montré des études dakaroises récentes (35). TROWELL*, KHAYAT (98) et DUPIN (48) ont également signalé que le sexe n'a pas d'influence sur la fréquence du Kwashiorkor.

Cette prééminence masculine dans le syndrome des tremblements a été retrouvée ailleurs. Les 16 cas publiés par KAHN (92) en 1956 ne comptaient que 3 filles, soit 82% de garçons. Cependant, les statistiques indiennes qui intéressent un nombre de cas beaucoup plus important que le nôtre, montrent une prédominance masculine moins forte : 65 à 70% (146).

ETHNIES :

Aucune des ethnies autochtones du Sénégal n'est épargnée. Nous avons dénombré 10 Ouoloffs, 7 sérères, 4 Mandjaques et Diolas, 2 Toucouleurs et 2 Mandingues. Ces pourcentages respectent à peu

* In "kwashiorkor", Londres, 1954, 8è Arnold éd.

près la répartition normale des ethnies à Dakar et dans les hôpitaux.

Nous n'avons pas observé de tremblements chez les Maures émigrant de la Mauritanie ou chez les métis portugais venant des Iles du Cap-Vert. Mais ces races non négro-africaines sont très peu représentées au Sénégal. Rarement hospitalisées pour Kwashiorkor franc, elles le sont plutôt pour dénutrition.

RESIDENCES :

La grande majorité des Kwashiorkor (80 %) que nous avons hospitalisés viennent de l'agglomération dakaroise et de sa banlieue (PIKINE). Ceci se vérifie encore à propos des tremblements : 12 enfants viennent des divers quartiers de la ville de DAKAR et 6 de PIKINE. Les 7 autres malades proviennent d'autres régions plus éloignées (RUFISQUE, LAMBAYE, KEDOUGOU, THIES).

SAISONS :

L'influence des saisons a été étudiée en fonction de la date d'hospitalisation des enfants. De Novembre à Juin, saison sèche et de température modérée, nous avons compté durant les 6 années d'observation, 16 cas. De Juillet à Octobre, saison humide et chaude communément appelée " hivernage", nous en avons compté 9. Ainsi le nombre de cas observé pendant la saison relativement fraîche est plus élevé que pendant les 4 mois dits d'hivernage, où nous hospitalisons habituellement le plus grand nombre de kwashiorkors, près de 46 % (36). Sur les 16 cas rencontrés de Novembre à Juin, onze, soit 44 % de l'ensemble de l'échantillon, se situent dans la période

dite d'harmattan, allant de Novembre à Février. L'Harmattan est une saison particulièrement sèche et froide, mais où nous n'hospitalisons que 31 % de Kwashiorkors (Tableau 2). Le Calcul montre, en tenant compte du nombre de Kwashiorkors admis durant ces périodes respectives, que le syndrome des tremblements est 2 fois plus fréquent pendant l'Harmattan qu'au cours de l'hivernage.

Saison	% Kw	Nb de tremblements	Incidence
Saison chaude et humide (HIVERNAGE)	45,69	9	+
Juillet - Août - Sept. - Oct.			+
Saison froide et sèche (HARMATTAN)	30,98	11	+
Nov. - Déc. - Janv. - Fév.			+
Saison chaude et sèche	23,33	5	+
Mars - Avril - Mai - Juin			+

TABLEAU 2

Le froid joue-t-il un rôle dans l'éclosion de ce syndrome ? Il nous faut attendre des études plus étendues dans le temps et portant sur un plus grand nombre de cas pour tirer des conclusions plus solides. En Inde, les dernières publications, notamment celles de BAJPAI (6), GARG (63), ont mis en évidence une nette

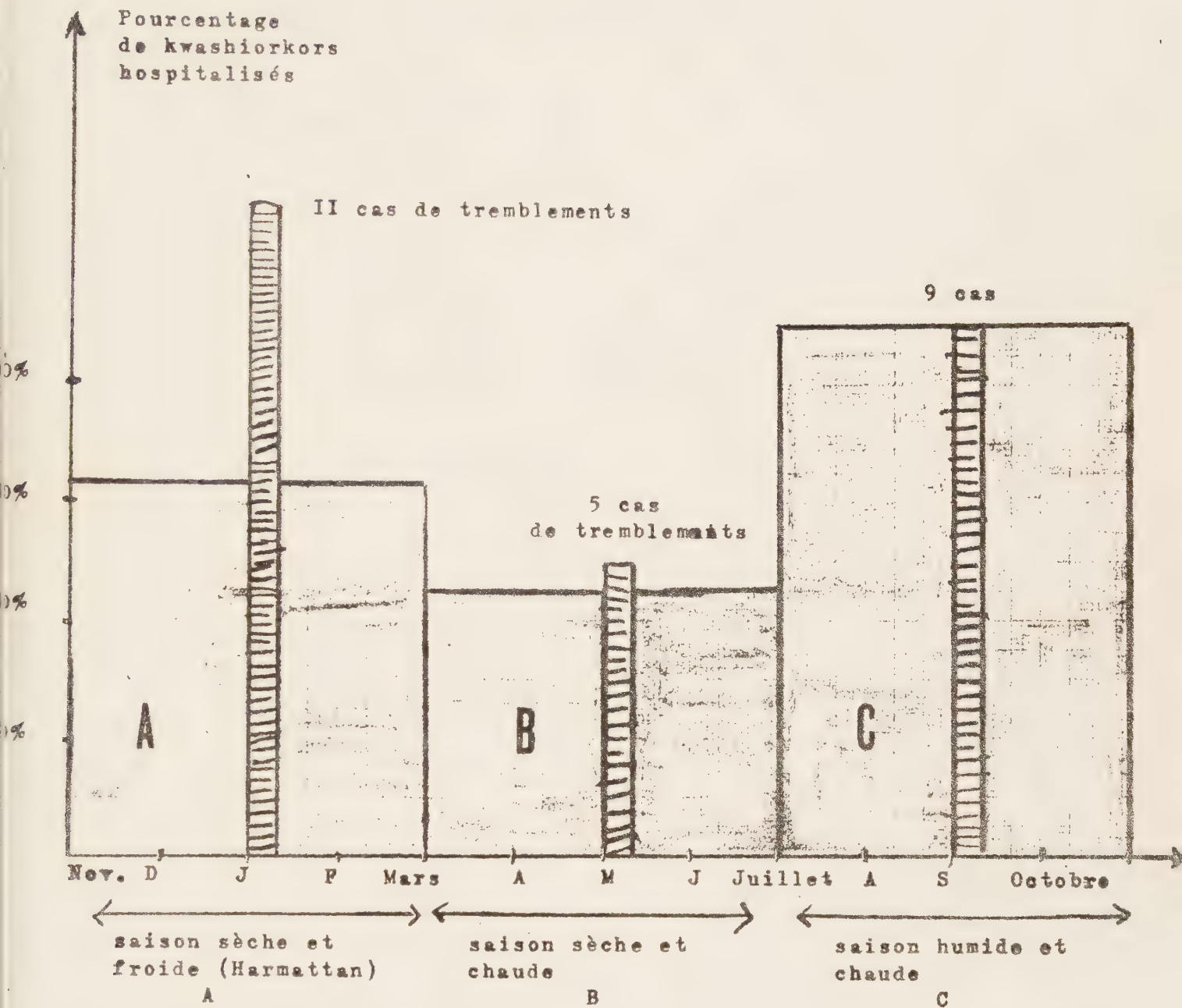


FIGURE I (ter)

REPARTITION DES CAS DE TREMBLEMENTS D'APRES LES DIVERSES SAISONS

incidence saisonnière, le maximum de leur cas survenant pendant les mois d'Avril, Mai et Juin (saison sèche)

SITUATION SOCIO-ECONOMIQUE :

Une enquête dans les familles des enfants "trembleurs" nous a fait constater que ceux-ci proviennent de milieux socio-économiques pauvres. Les publications indiennes attirent également l'attention sur ce fait ; GARG (63), SACHDEV (145), et surtout MATHUR (116) relèvent une malnutrition patente ou infra-clinique chez tous les enfants indiens "trembleurs".

ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :

Chez 10 malades (soit 40 %), aucune maladie antérieure n'a été retrouvée par l'interrogatoire. Le Kwashiorkor est apparu 6 fois au décours d'une rougeole (Obs. n° 3 - 4 - 5 - 12 - 18 - 19). Les autres antécédents sont la coqueluche (Obs. 3 et 23), une hépatite (Obs. 2 et 25), une pneumopathie (Obs. 19), une dénutrition sévère avec noma (Obs. 6), une poliomyélite (Obs. 13) et enfin une rechute de Kwashiorkor (Obs. 15).

Chez presque tous, une anorexie suivie d'une diarrhée trainante préexistaient à l'installation du Kwashiorkor. Nous avons noté aussi un certain nombre d'associations chez nos Kwashiorkors avant l'apparition des signes neurologiques : une primo-infection *if* (Obs. 14), un paludisme avec anémie (Obs. 17), un déficit total en G₆ PD (Obs. 14), une tare drépanocytaire (Obs. 8) et enfin un rachitisme vitamino-résistant compliqué de tétanie (Obs. 6). Ces associations sont habituelles dant le Kwashiorkor, mais certaines

d'entre elles peuvent être à l'origine de troubles neurologiques. Nous y reviendrons au moment de la discussion.

Les parasitoses intestinales sont fréquentes à DAKAR et retrouvées chez la plupart des enfants quel que soit le motif d'hospitalisation. Chez les enfants "trembleurs", nous avons trouvé dans les selles des ascaris (Obs. 2 - 4 - 8), des lamblias (Obs. 4 - 6 - 25), des anguillules (Obs. 7 - 17 - 20 - 25) et des trichomonas (Obs. 2). Le muguet a été observé chez plusieurs enfants au cours du traitement du Kwashiorkor (Obs. 1 - 3 - 4 - 12 - 14 - 18 - 21).

SEVRAGE ET REGIME ALIMENTAIRE :

Le sevrage a lieu entre 1 et 2 ans, à DAKAR, (Signalons qu'il survient plus tardivement dans les villages de l'intérieur du Sénégal). Les deux dernières enquêtes (35), (152) sur ce sujet, précisent que 9,7 % des Kwashiorkors sont sevrés avant 13 mois, 83,4% entre 13 et 24 mois et que 5,6 % seulement sont encore au sein au-delà de 2 ans. Le Kwashiorkor survient en moyenne 3 mois après le sevrage, mais des délais de 6 mois ou plus peuvent s'observer. Chez la plupart des enfants de notre lot, le Kwashiorkor s'est manifesté plus tardivement que d'habitude, en moyenne 5 à 6 mois après le sevrage. Celui-ci était nécessité six fois par une nouvelle grossesse de la mère (Obs. 7 - 15 - 16 - 17 - 21 - 22) ; une fois par le divorce des parents (Obs. 18) ; une fois par l'hospitalisation de la mère (Obs. 11) et une fois par le décès maternel (Obs. 13). Ainsi, sur 19 enfants, nous avons retrouvé des causes de traumatisme psychique chez 9 d'entre eux. On insiste d'ailleurs de plus en plus sur le rôle éventuel que jouent les troubles psychologiques dans le déclenchement et l'évolution des Kwashiorkors (152) (62).

Après le sevrage, le régime alimentaire est peu varié et consiste en un plat traditionnel, le riz au poisson, avec de la bouillie de mil ou de sorgho. Le couscous et la purée de pomme de terre remplacent parfois le plat de base.

On soumet l'enfant à ce changement de régime sans lui laisser le temps de s'y habituer progressivement, ce qui déclenche de l'anorexie. Il y a plus : la mère fait peu attention à ce que mange ou ne mange pas son enfant, souvent préoccupée qu'elle est par ses tâches ménagères ou la naissance d'un autre bébé. Les enquêtes alimentaires en sont rendues d'autant plus difficiles, surtout si elles sont rétrospectives. Ce qui est certain, c'est que le régime imposé à ces enfants par la tradition, les tabous et la non-information des parents, est caloriquement insuffisant et qualitativement carencé en protéides nobles, au profit des farineux largement répandus au Sénégal. Nous n'avons du reste rien retrouvé de particulier dans le régime alimentaire des futurs "trembleurs" par rapport à l'ensemble des Kwashiorkors, mais l'intervalle entre le sevrage et l'apparition du Kwashiorkor est assez long chez eux ; d'où une dénutrition de plus longue durée.

DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR :

En dépit du retard pondéral sur lequel nous reviendrons, il n'existe chez aucun d'entre eux un retard psychomoteur plus important que celui observé dans toute malnutrition. Le poids de naissance, connu dans plus de la moitié des cas, est satisfaisant. Aucun des 25 enfants n'a souffert de prématurité ni de traumatisme obstétrical.

L'absence de signes psychomoteurs ou mentaux avant l'installation du kwashiorkor est importante à signaler, car ces signes sont quasi-constants chez les enfants indiens. Pour BAJPAI (-6-), 64 enfants sur les 134 observations rapportées avaient un gros retard mental et 30 autres étaient dans un état limite. De son côté GARG (63), dans une série de 42 enfants âgés de 6 à 12 mois, en compte 23 qui ne tenaient pas encore leur tête et 19 qui ne pouvaient encore s'asseoir seuls. Peut-être s'agissait-il de dénutrition dont le début remonterait très loin. Chez nous, les kwashiorkors sont rares avant l'âge de 1 an.

B) SIGNES CLINIQUES A L'ENTREE :

A N O R E X I E :

On sait que classiquement le kwashiorkor débute par une anorexie. Celle-ci a été sûrement présente chez tous nos kwashiorkors ; elle persistait de façon importante chez 18 enfants, mais elle n'a posé des problèmes particuliers d'alimentation que chez 3 d'entre eux (Obs. 13 - 18 - 22).

D I A R R H E E :

La diarrhée suit l'anorexie, elle est également constante et persistait au moment de l'hospitalisation chez 19 enfants. Cette diarrhée a entraîné une déshydratation chez 6 malades dont 5 portaient paradoxalement des oedèmes. Seuls 3 d'entre eux avaient nécessité une perfusion intraveineuse (Obs. 3- 18 -23).

La diarrhée du Kwashiorkor, rebelle à tous les anti-diarrhéiques, ne cède qu'avec la correction de l'erreur diététique. Elle n'a persisté de façon anormale que chez 2 malades (Obs. 18 et 25). Les selles sont le plus souvent stéatorrhéiques, malodorantes, liquides ou légèrement pâteuses avec des particules alimentaires mal digérées comparables à des "grains de riz".

OEDEMES :

Tous les nourrissons de notre échantillon portaient des oedèmes, à l'exception de l'observation n° 18, et c'est généralement le motif de la consultation. Ces oedèmes sont plus ou moins importants, mais sans parallélisme avec la gravité ou l'ancienneté du Kwashiorkor.

TROUBLES CUTANES :

Les futurs "trembleurs" entrent avec les troubles cutanés habituels, à savoir :

- une dépigmentation souvent localisée à certaines régions dont les plis de flexion, avant de s'étendre à la face et au tronc,
- des zones d'hyperpigmentation en larges placards irréguliers ou en petites traînées noirâtres. La plupart de nos malades (18 fois sur 25) sont entrés avec ces signes cutanés diversément associés,
- des ulcérations cutanées, constatées 11 fois seulement, de caractère modéré, intéressant généralement les régions inguinales.

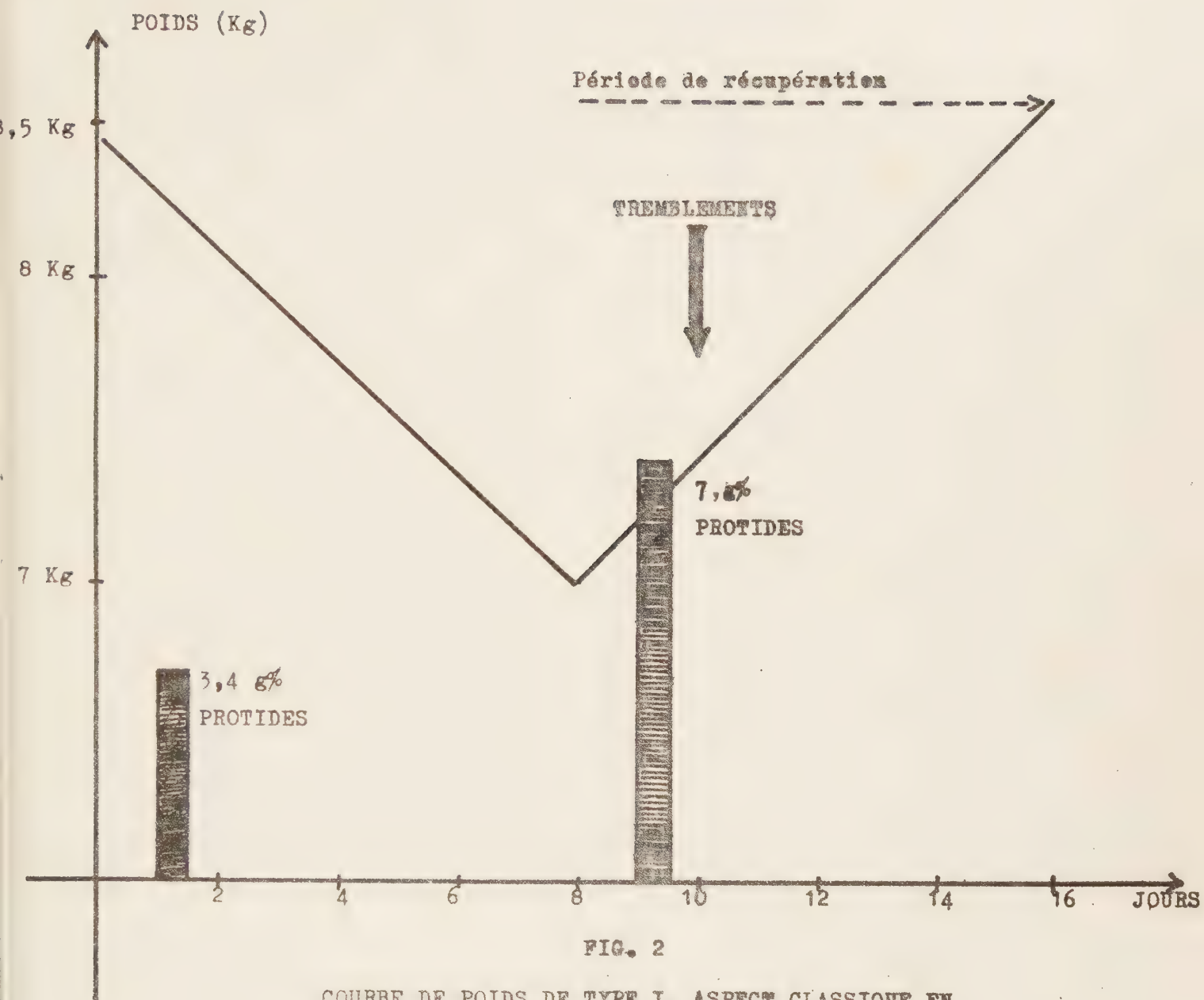


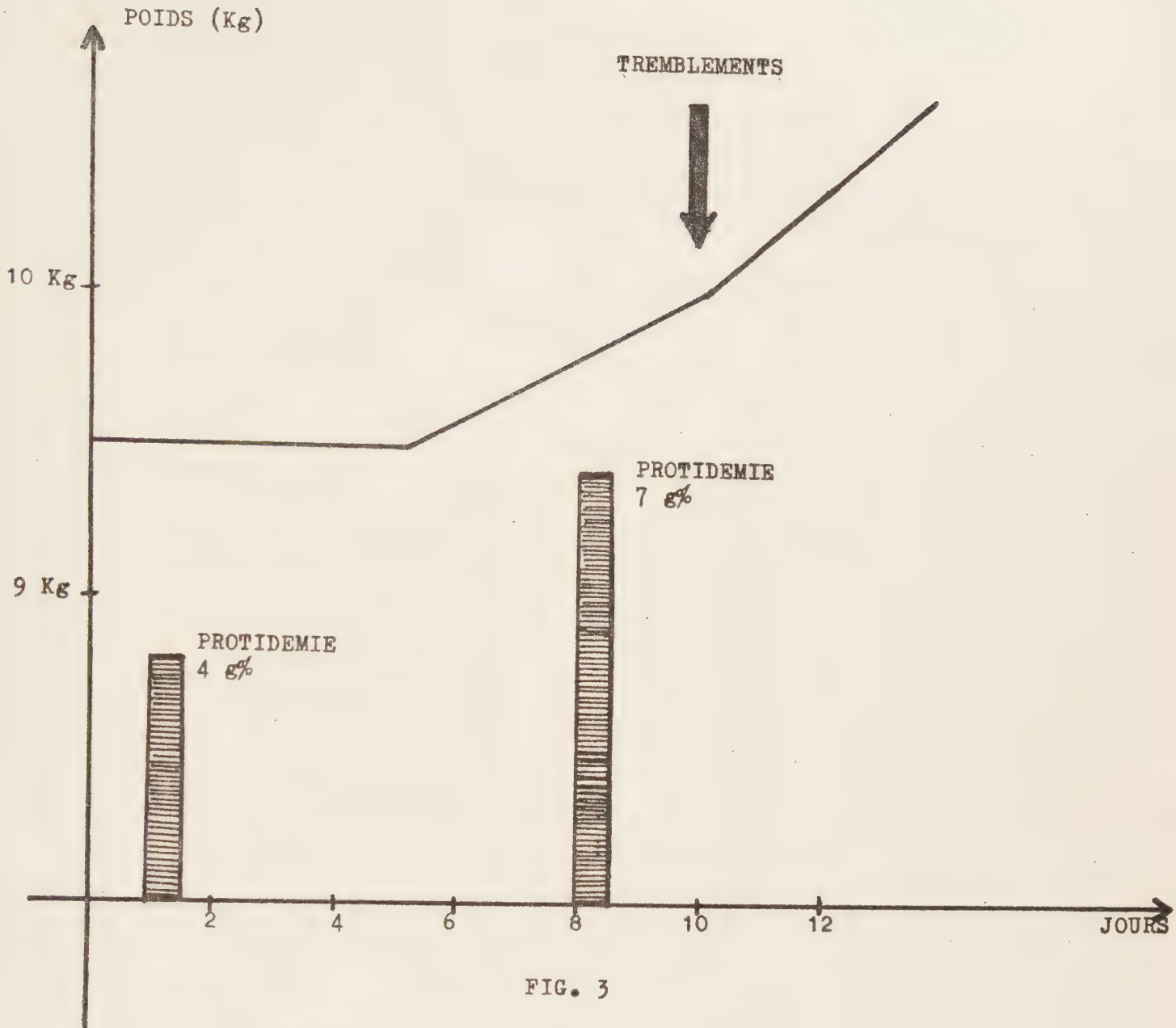
FIG. 2

COURBE DE POIDS DE TYPE I. ASPECT CLASSIQUE EN

Remarquer la disposition complète des œdèmes au 8^e jour, et l'important gain pondéral quotidien dès le 9^e jour.



1 g% Les colonnes hachurées représentent le taux des protides à l'entrée et au 9^e jour.



COURBE DE POIDS DE TYPE II

La fonte des oedèmes n'entraîne pas de chute de poids. Au 5^e jour, l'enfant n'a plus d'oedèmes. Il entre en période de récupération.



1 g%

PROTIDEMIE (les colonnes hachurées représentent le taux des protides à l'entrée et au 8^e jour.

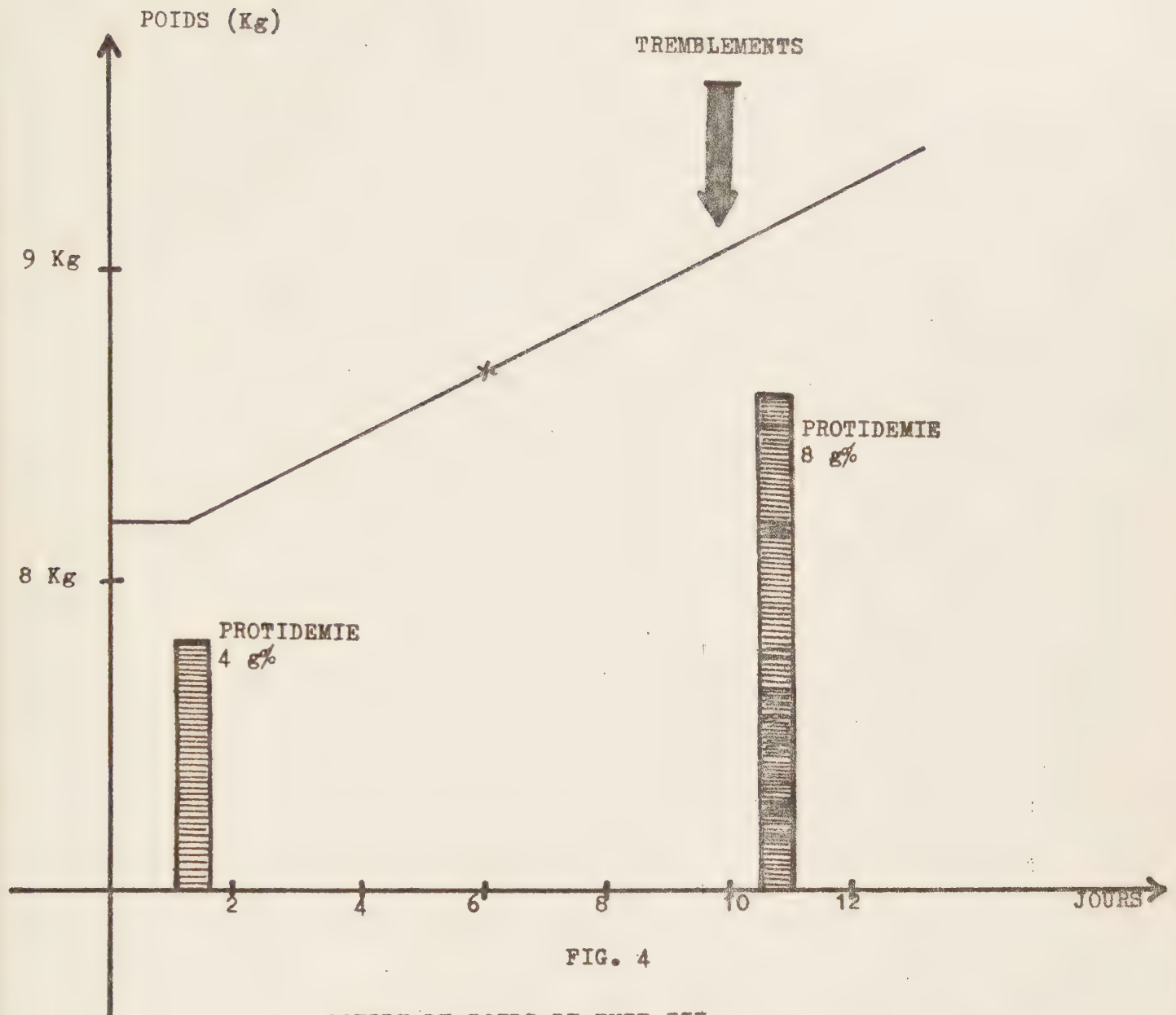


FIG. 4

COURBE DE POIDS DE TYPE III

Le malade prend du poids en même temps qu'il perd ses oedèmes. Au 6^e jour disparition complète des oedèmes, gain concomittant de 450 g de poids.

III



PROTIDEMIE (les colonnes hachurées représentent le taux des protides)

- des lésions muqueuses, la chéilose essentiellement, ont été présentes 8 fois.

TROUBLES DES PHANERES :

L'état des cheveux change très précocement dans la malnutrition. Seize de nos enfants avaient une chevelure caractéristique, fine, décolorée, roux doré, cassante et clairsemée, peu résistante à l'arrachement.

TROUBLES DU CARACTERE :

La tristesse, le désintéressement, l'adynamie sont le lot de tout enfant souffrant de malnutrition protéidique. A cela s'ajoutent, à des degrés divers, l'hostilité, le refus de toucher au jouet, de marcher, de tenir debout, ou de parler.

ETUDE DU POIDS ET DE LA TAILLE :

D'une façon générale, toutes les études antérieures concernant le poids et la taille des Kwashiorkors hospitalisés en Pédiatrie ont révélé que ces enfants sont toujours des dénutris. A cet égard, le terme de malnutrition calorique et protéidique leur convient mieux que celui de Kwashiorkor. Le Kwashiorkor pur, historique, sans marasme associé, est devenu d'observation rare dans le Service. Nos 25 Kwashiorkors futurs "trembleurs" n'échappent nullement à cette constatation.

a) Le poids :

Nous avons le poids de naissance de la plupart de nos enfants. Il se situe autour de 3 kg. Aucun d'eux n'est prématuré. Généralement, leur croissance pondérale se déroule de façon satisfaisante durant les 8 à 10 premiers mois, puis survient un arrêt ou un ralentissement dû aux infestations parasitaires, aux maladies infectieuses mais surtout aux troubles nutritionnels : ration caloriquement insuffisante et qualitativement déséquilibrée par sa richesse en farineux (bouillie de mil, de riz) et sa faible teneur en protides.

Le poids d'entrée est nettement insuffisante par rapport aux nourrissons normaux de leur âge. Nous donnons quelques chiffres par rapport aux chiffres normaux pour l'âge à DAKAR (115) (Tableau 3).

Quatre enfants seulement ont des poids relativement satisfaisants pour DAKAR (115) (Tableau 4).

Si nous faisons figurer les poids de nos Kwashiorkors sur les courbes de croissance du CECDE, nous constatons que (fig. 5) :

- 15 enfants sont situés au-dessous de - 4 Déviation Standard
- 5 enfants sont situés entre - 3 et - 4 Déviation Standard
- 4 enfants sont situés entre - 2 et - 3 Déviation Standard
- 1 enfant (Obs. n°5) se situe entre - 1 et - 2 Déviation Standard.

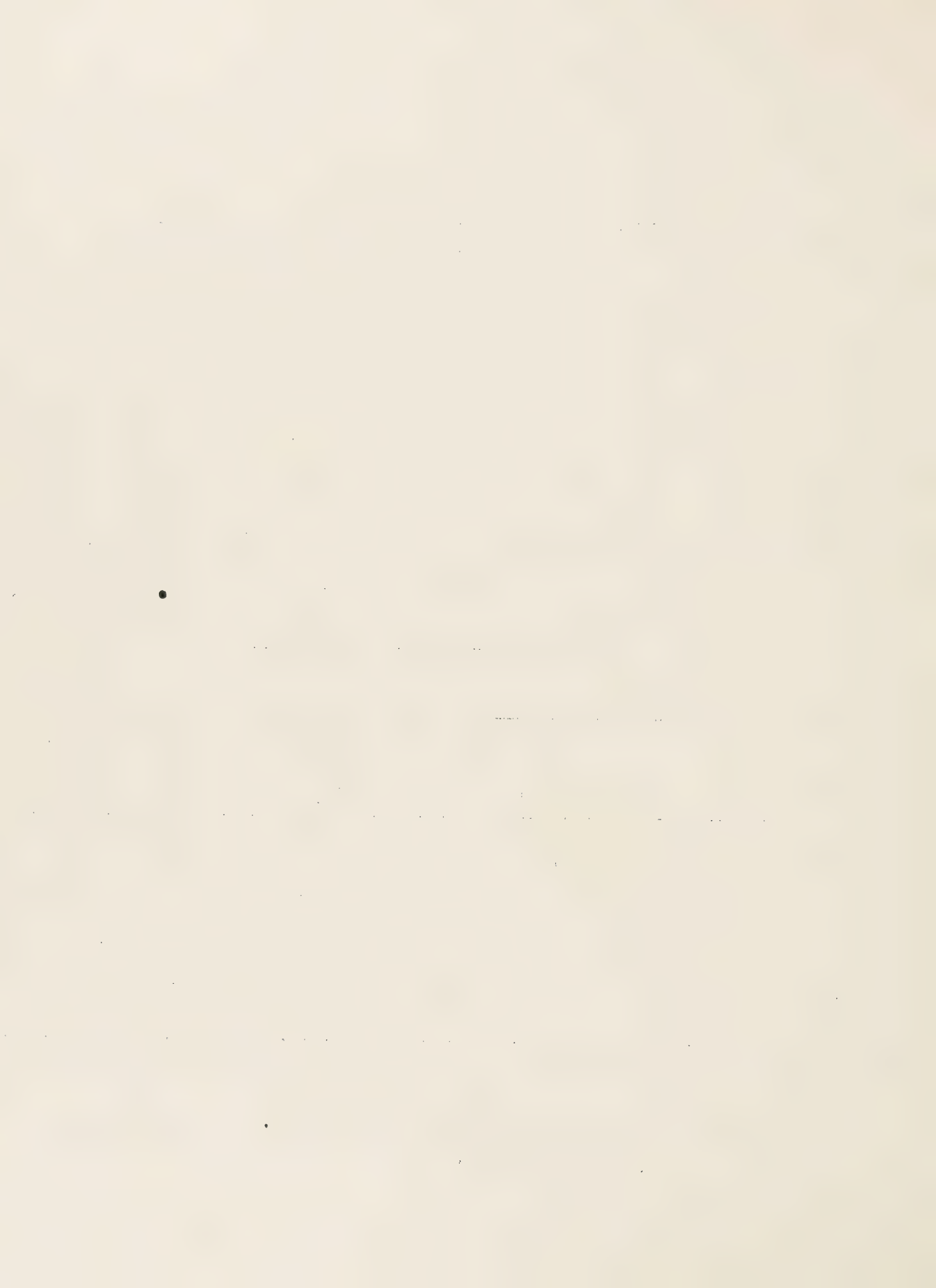


Numéros	Age	Poids à l'entrée	Poids nor- mal pour l'âge	Déficit en %
Obs. 11	24 mois	6 Kg	11, 2 Kg	- 43%
Obs. 18	36 mois	5, 7 Kg	13, 6 Kg	- 59%
Obs. 20	27 mois	6, 1 Kg	11, 8 Kg	- 48%
Obs. 24	20 mois	5, 6 Kg	10, 5 Kg	- 48%

TABLEAU 3
Les 4 enfants les plus dénutris (d'après le déficit pondéral).

Numéros	Age	Poids à l'entrée	Poids normal pour l'âge	Déficit en %
Obs. 3	24 mois	9, 2 Kg	11, 2 Kg	- 17%
Obs. 5	30 mois	11, 6 Kg	12, 4 Kg	- 6%
Obs. 9	11 mois	7, 3 Kg	9 Kg	- 19%
Obs. 13	30 mois	10, 5 Kg	12, 4 Kg	- 16%

TABLEAU 4
Les 4 enfants relativement peu dénutris, (d'après le déficit pondéral).



Il faut noter que chez tous, l'existence des oedèmes majeure de 7 à 15% leur poids d'entrée.

b) La taille :

Il existe ici également un gros retard. Nous donnons ici quelques chiffres parmi les plus bas en regard des chiffres considérés comme normaux à DAKAR (115) (Tableau 5).

Numéros	Age	Taille à l'entrée	Taille normale pour l'âge	Déficit en %
Obs. 24	20 mois	70 cm	81 cm	- 14%
Obs. 18	36 mois	77 cm	91,9 cm	- 16%
Obs. 16	24 mois	75 cm	83,22 cm	- 9%
Obs. 11	24 mois	73 cm	83,2 cm	- 10%

TABLEAU 5

Quelques enfants parmi les plus dénutris (déficit statural)

Cependant 3 enfants, ont une taille en rapport avec leur âge : il s'agit de l'obs. n° 3 (24 mois, 86 cm), de l'obs. n° 5 (30 mois, 90 cm) et de l'obs. n° 23 (34 mois, 94 cm).

POIDS en kg DES GARÇONS

D'après le C.E.C.D.E. Paris 1953-1962

Nom: _____

Prénom: _____

Date de naissance: _____

N° du dossier: _____

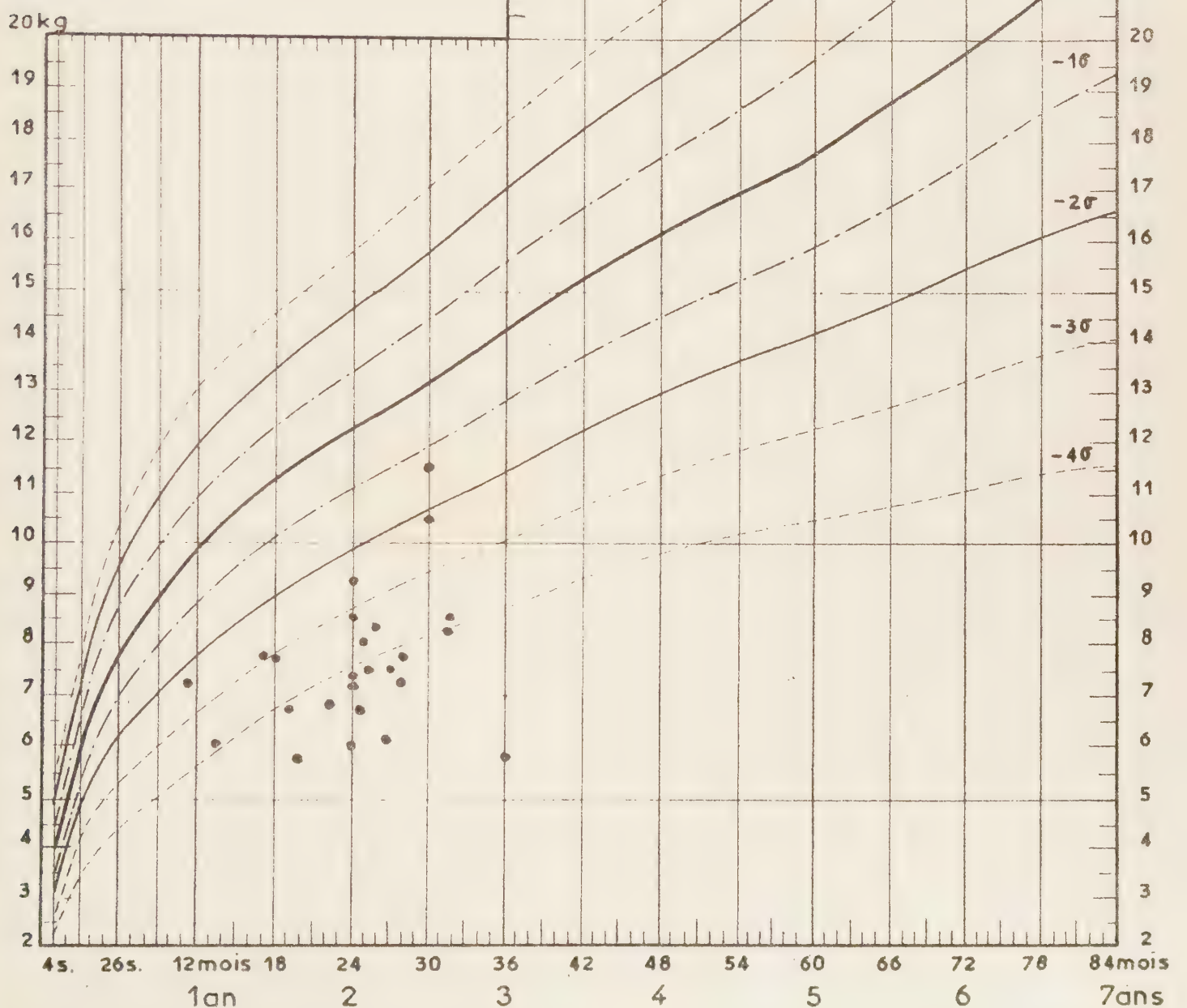


FIG. 5

TAILLE: Longueur couché en cm DES GARÇONS

D'après le C.E.C.D.E. Paris 1953-1962

Nom: _____

Prénom: _____

Date de naissance: _____

N° du dossier: _____

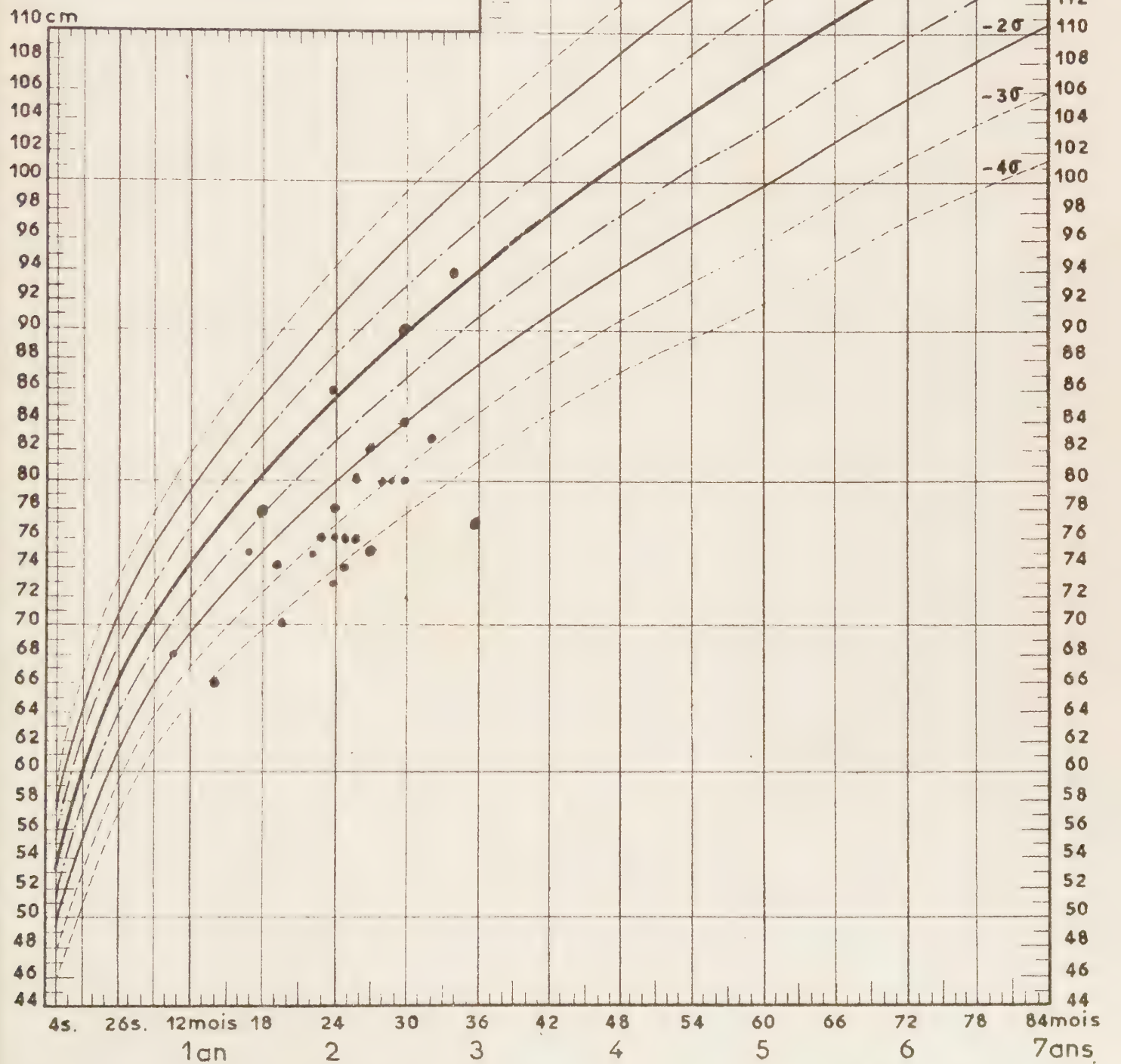


FIG. 5 (bis)

C.E.C.D.E. Paris

En portant la taille de notre échantillon sur les Tables de Croissance du C.E.C.D.E., nous voyons que (fig. n° 5 bis) :

- 6 enfants sont situés au dessous de - 4 Déviation Standard
- 14 enfants sont situés entre - 2 et - 4 Déviation Standard
- 2 enfants sont situés entre la moyenne et - 2 Déviation Standard.

Seuls les 3 enfants signalés plus haut sont situés au-dessus de la moyenne.

Au total, si nous nous référons aux études antérieures faites sur le poids et la taille dans le Kwashiorkor (153), nous constatons que notre lot de 25 malades est plus dénutri que la moyenne des Kwashiorkors qui se situent entre - 2 Déviation Standard et - 3 Déviation Standard sur la courbe du poids du C.E.C.D.E.. En effet, 15 enfants de notre échantillon, soit 60%, sont en deçà de - 2 Déviation Standard, ce qui montre que l'arrêt ou le ralentissement de la croissance remonte à plusieurs mois avant l'apparition du Kwashiorkor.

Nous pouvons affirmer que les Kwashiorkors qui tremblent présentent un déficit staturo pondéral nettement plus important que la moyenne des kwashiorkors, et cela malgré un aspect extérieur assez harmonieux.

C) SIGNES BIOLOGIQUES

Les kwashiorkors futurs "trembleurs" ne bénéficient à l'entrée que des examens de routine habituels, dont



les principaux sont : la protidémie, l'ionogramme, la numération - formule sanguine, l'examen parasitologique des selles, les analyses d'urines, l'intra-dermo-réaction à la tuberculine (I.D.R.) et le test d'Emmel.

1. - La protidémie

Les taux vont de 3,6 à 5,6 g%, avec une moyenne de 4,3 g%.

Albuminémie - Nous n'avons pu la faire doser que chez 8 malades (obs. 2, 3, 4, 7, 9, 10, 12, 14).

Les taux sont très bas : 1 g% (obs. 12) ; 1,04 g% (obs. 14) ; 1,3 g% (obs. 4)

Les taux les plus élevés sont 1,85 g% (obs. 2) et 2,15 g% (obs. 10). La moyenne est de 1,45 g%.

Les rapports albumine/globuline sont inversés et très abaissés, de l'ordre de 0,34.

2. - L'ionogramme

La natrémie est abaissée à 130 milli-équivalents par litre (mEq/l) chez 2 enfants (obs. 2 et 18).

Six enfants ont des taux atteignant ou dépassant 140 mEq/l (obs. 3, 7, 8, 9, 16, 22). Tous les autres résultats sont compris entre 134 et 138 mEq/l.

La Kaliémie : cinq enfants ont une kaliémie abaissée comprise entre 2 et 3 mEq/l (obs. 8, 9, 10, 17 et 25). Sept autres ont des taux normaux supérieurs à 4,5 mEq/l (obs. 4, 5, 7, 11, 13, 15 et 19).

3. - l'hémogramme.

Quatre enfants n'ont pas pu avoir une numération à l'entrée. Sur les 21 examens sanguins pratiqués, nous avons rencontré 11 fois des chiffres inférieurs à 3 millions de globules rouges (obs. 1, 2, 6, 8, 11, 13, 15, 17, 20, 21, 23).

Cinq enfants seulement ont une numération normale comprise entre 4 et 4,6 millions de globules rouges (obs. 9, 10, 14, 18 et 25).

La numération blanche montre très souvent une leucocytose supérieure à 10.000 globules blancs, surtout chez les enfants anémiés (obs. 1, 2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19, 23), soit dans 2/3 des cas. Une polynucléose (de l'ordre de 60% en moyenne) est fréquente.

Ces perturbations de l'hémogramme sont tout à fait banales car elles se voient dans tous nos kwashiorkors.

La fréquence de l'anémie dans le kwashiorkor a été signalée dans tous les pays où sévit la malnutrition. La thèse de I. BLOT (18) faite dans le Service a précisé l'étiologie nutritionnelle de ces anémies, dues aux carences en protéines, en folates et en fer.

L'hyperleucocytose traduit généralement l'existence d'une discrète infection associée (poumons, O.R.L., intestins).

TRAITEMENT DU KWASHIORKOR DANS LE SERVICE DE PEDIATRIE

Un schéma de traitement à la fois simple et efficace a été mis au point dans le Service (SENECAL, DUPIN, PILLE) (48). Le principe est que, en phase aiguë, l'enfant atteint de kwashiorkor ne peut pas digérer les protides entiers ni les graisses, en raison du déficit ou de la réduction importante de la plupart des enzymes digestives. Il faut donc donner, non pas du lait entier, mais un lait prédigéré très riche en acides aminés, pauvre en graisse (la lipase pancréatique est la plus touchée dans le kwashiorkor)

Pour réaliser un tel régime, nous enrichissons un lait demi-écrémé avec un hydrolysât de protéines, le "NESMIDA", un produit NESTLE. Si l'état digestif du malade le permet, nous employons parfois de l'HYPERTROTIDINE, un produit Guigoz.

La quantité prescrite est voisine des doses de charge : elle apporte 5 à 7 g de protides par kilo de poids corporel et par jour, et 15 g de glucides par kg/jour. On connaît les besoins normaux du nourrisson pour ces constituants du régime : protides = 2 à 3 g/kg/jour ; glucides = 10 à 12 g/kg/jour.

Dans le kwashiorkor, des doses importantes sont assez efficaces et bien supportées sans troubles digestifs.

Pendant la première semaine d'hospitalisation, nous ne donnons que du lait demi-écrémé enrichi en Nesmida, à raison de 5 à 6 biberons de 160 à 200 g. Le gavage est parfois nécessaire pour vaincre l'anorexie ou la mauvaise volonté de l'enfant. Les doses sont plus réduites ou plus progressives en cas de diarrhée aiguë.

Vers la fin de la première semaine, nous associons à ce régime des bouillies au lait et nous remplaçons progressivement un ou plusieurs biberons par de véritables repas, choisis dans la cuisine sénégalaise, mais enrichis en aliments protidiques (viande, poisson, oeufs).

Le chlorure de potassium est administré dès l'entrée, à raison de 2 à 3 grammes par jour. Il existe un soluté spécial, préparé à l'hôpital selon les indications de PILLE et de SENECAI (), riche en potassium et en magnésium. Cette solution dite "Solution Kwashiorkor" comme nous l'appelons couramment dans le Service est ainsi composée :

- Chlorure de potassium (KCL).....	50 g
- Phosphate biacide de potassium (PO4 H2K).....	50 g
- Citrate de potassium.....	20 g
- Sulfate de potassium (SO4 K2).....	5 g
- Acétate de magnésium.....	35 g
- Eau.....	1000 cc

Cette "solution kwashiorkor", malheureusement, fait souvent défaut à la pharmacie de l'hôpital et nous devons nous contenter alors du chlorure de potassium seul.

Le résultat de ce traitement dit "standard" est généralement spectaculaire pour tous les cas sauf ceux compliqués par une cachexie avancée ou une déshydratation. Les oedèmes fondent en une semaine en moyenne, le taux des protides remonte rapidement à 6 ou 7 g% en l'espace de 1 ou 2 semaines.

L'adjonction de fer ou de foldine est parfois nécessaire si l'anémie associée au kwashiorkor est importante.

D) Au total, un certain nombre de points méritent d'être soulignés :

- Les signes cliniques du kwashiorkor n'offrent aucune particularité chez les kwashiorkors qui vont présenter le syndrome des tremblements. Cependant, du point de vue étiologie générale, on relève quelques traits communs à tous les futurs trembleurs :
- Ils sont issus de classes socio-économiques très pauvres ;
- Ils ont connu une plus longue période de dénutrition que la moyenne des kwashiorkors ;
- leur déficit staturo-pondéral est relativement très important ;
- mais ils ne présentent ni déficit psycho-moteur ni retard mental prépondérant ;
- le sexe masculin est de loin le plus touché par ce syndrome des tremblements, et le maximum de cas survient pendant la saison sèche et froide.

N° des OBS.	PRENOM	SEXE ETHNIE	ANTECEDENTS	AGE (mois)	TAILLE cm	A L'ADMISSION			DEBUT TREMBLEMENT		
						POIDS (Kg)	PROTI- DEMIE (G %)	SIGNES ASSOCIES au Kw	DATE d'APPA- RITION	POIDS (Kg)	PROTI- DEMIE (G %)
1	Macoumba D.	M. Ouoloff		25	76	7,5	5	anémie	12e j	7,8	8,1
2	Jean D.	M. Sérère	hépatite	22	75	6,7	5,6	anémie Déshydrat. Parasitose	11e j	8,5	8
3	Fatou G.	F. Ouoloff	rougeole coqueluche	24	86	9,2	4,5	anémie déshyd.	21e j	10	7
4	Babacar F.	M. Ouoloff	rougeole	18	78	7,7	4,3	muguet ascaris lambliais	10e j	8,8	6,8
5	Malick D.	M. Sérère	rougeole	30	90	11,6	3,9		17e j	13	6,5
6	Moussa M.	M. Diola	scuma	24	78	7,3	4,2	anémie rachitisme pneumop.	16e j	7,5	6,5
7	Mamadou F.	M. Sérère		25	76	7,9	3,9	anémie	14e j	8	8
8	Marième G.	F. Ouoloff	Gastro entérite	32	83	8,2	3,8	trait Dré- panocyt. ascaris	27e j	8,3	7,1

TABLEAU RECAPITULATIF N° 6

N° des OBS.	PRENOM	SEXE ETHNIE	ANTECEDENTS	AGE (mois)	TAILLE cm	A L'ADMISSION			DEBUT TREMBLEMENT		
						POIDS (Kg)	PROTI- DEMIE (G %)	SIGNES ASSOCIES Au Kw	DATE d'APPA- RITION	POIDS (Kg)	PROTI- DEMIE (G %)
9	M'Baye N'D.	M. Duoloff	Gastro entérite mère décédée	11	68	7,3	3,6		15e j	7,3	
10	Patrice M.	M. Mandia.	Dénutrition	28	80	7,8	4,8		10e j	9,1	7,1
11	Kékouta T.	M. Mandia.	Hypotrophie mère hospitali- sée	24	73	6	4,2	anémie tétanie	15e j	6	7,3
12	Amadou D.	M. Toucou.	rougeole	24	78	7,3	5,6	muguet	21e j	10	6,6
13	Maodo D.	M. Sérère		30	84	10,5	4		12e j	10	7
14	Aby F.	F. Duoloff		25	74	6,6	3	Déficience en G6 PD Primo inf.	15e j	6,6	6
15	Malick K.	M. Duoloff	Hypotrophie (2ème hospitali- sation)	26	80	8,2	3,7		18e j	8,5	6,9
16	Sémou N'D.	M. Sérère		24	75,4	8,5	4,7		15e j	7,5	6,1
17	Mamadou G.	M. Duoloff	Anguillulose	17	75	7,7	5		15e j	8,5	6,3

TABLEAU RECAPITULATIF (suite) N° 6

N° des OBS.	PRENOM	SEXE ETHNIE	ANTECEDENTS	AGE (mois)	TAILLE cm	A L'ADMISSION			DEBUT TREMBLEMENT			
						POIDS (Kg)	PROTI- DEMIE (g %)	SIGNES ASSOCIES AU KW	DATE D'APPA- RITION	POIDS (Kg)	PROTI- DEMIE	
18	Ibrahima D.	M. Diola	Rougeole déshydratation dénutrition	36	77	5,7	4,3		19e j	7,7	6,7	
19	Ignace B.	M. Diola	allaitement maternel Rougeole Pré- mopathie Otite	14	66	6		anémie légère	10e j	7	6,1	
20	Mamadou El Hadj C.	M. Ouoloff	Hypotrophie	27	74,5	6,1	4		15e j			
21	Issa C.	M. Manding.		27	82	7,5	3,9		30e j	8,5	6	
22	Aliou H.	M. Toucoul.	Dénutrition	19	74	6,7	3,8	anémie muguet	13e j	6,7		
23	Madiama D.	M. Ouoloff	Dénutrition Déshydratation coqueluche	34	94	8,5	5,5	Pneumo- coqueluche	11e j	9,6		
24	M'Bène N'G.	F. Sérère	Dénutrition	20	70	5,6		Infection urinaire	10e j	6,6	7,2	
25	Clément C.	M. Sérère	Dénutrition	28	80	7,2	4,9		30e j	7,5	6,6	

TABLEAU RECAPITULATIF (suite) N° 6

TROISIEME PARTIE

ETUDE DU SYNDROME NEUROLOGIQUEMANIFESTATIONS CLINIQUES

- I. - Circonstances et date d'apparition (P. 41)
- II. - Les tremblements (séméiologie) (P. 46)
- III. - Les autres signes neurologiques associés aux tremblements
 - a) Myoclonies et clonies (P. 61)
 - b) Troubles du tonus (P. 62)
 - c) Hyper reflectivité (P. 66)
 - d) Bradycinésie (P. 68)
 - e) Le reste de l'examen neurologique (P. 68)
- IV. - Les formes atypiques (P. 70)
- V. - L'Examen clinique en dehors des signes neurologiques (P. 72)
- VI. - Tableau récapitulatif (P. 75 - 78)

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

I - CIRCONSTANCES ET DATES D'APPARITION

Le syndrome neurologique du type extrapyramidal qui fait l'objet de ce travail n'a jamais été observé en Pédiatrie que chez une seule catégorie de malades : les enfants souffrant de malnutrition calorique et protidique grave (kwashiorkor). Mais en fait ce n'est qu'un petit nombre de malades parmi eux qui extériorisent cette complication. La grande majorité des enfants malades de cette affection ne tremblent pas. Ce syndrome qui reste lié au kwashiorkor apparaît généralement après la disparition des oedèmes, et toujours après la normalisation du taux des protides sériques. Il a été observé de façon constante que les tremblements surviennent à une période bien déterminée de l'évolution du kwashiorkor, celle où l'organisme a récupéré assez d'énergie pour reprendre une croissance généralement rapide. Les nourrissons ne tremblent jamais durant la période aiguë du kwashiorkor. Le "syndrome des tremblements" n'est donc pas une complication du kwashiorkor au même titre que les autres complications classiques bien connues, puisqu'il survient paradoxalement au moment où le kwashiorkor s'améliore, et ne gêne nullement cette amélioration.

Au moment où se manifeste ce syndrome, les signes majeurs du kwashiorkor se sont pratiquement amendés. Tous nos enfants ont déjà reconstitué leurs réserves de graisse sous-cutanée, l'amyotrophie a regressé et le tonus musculaire est assez satisfaisant. La plupart des enfants ont retrouvé l'usage de leurs jambes.,

Si certains enfants "trembleurs" portent encore des stigmates cutanés de kwashiorkor, ce ne sont que des zones de dépig-

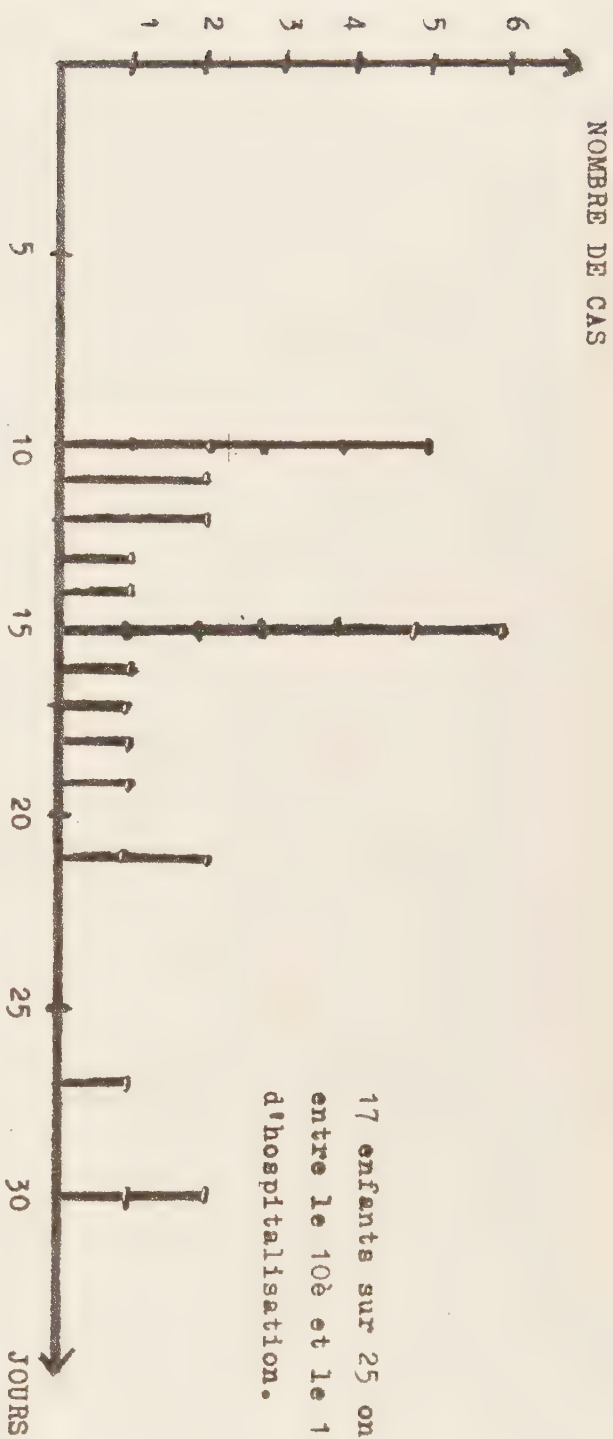
mentation discrète ou de desquamation récente et jamais des ulcérations. Seuls les cheveux mettent un peu plus de temps à recouvrer leur coloration et leur texture normales.

Les futurs "trembleurs" ont un anabolisme protidique si intense que celui-ci peut leur faire gagner chaque jour 100 à 200 g de poids, ce qui est extraordinaire quand on sait que vers l'âge de 2 ans un nourrisson normal ne prend que 10 à 20 g de poids au maximum chaque jour. Cependant pour les observations n° 22 et n° 19 bien que le taux des protides se soit déjà normalisé, la croissance pondérale était encore très médiocre chez l'un, avec une amyotrophie encore notable et chez l'autre, il persistait de discrets oedèmes.

La date d'apparition de ce syndrome est en réalité très variable d'un malade à l'autre. Si on la calcule à partir du jour où l'enfant est soumis au régime hyperprotidique, ce qui correspond souvent au jour même de l'hospitalisation, le délai va du 10^e au 30^e jour après l'instauration du régime hyperprotidique avec une moyenne de 15 jours (10 cas sur 25) (fig. n° 6)

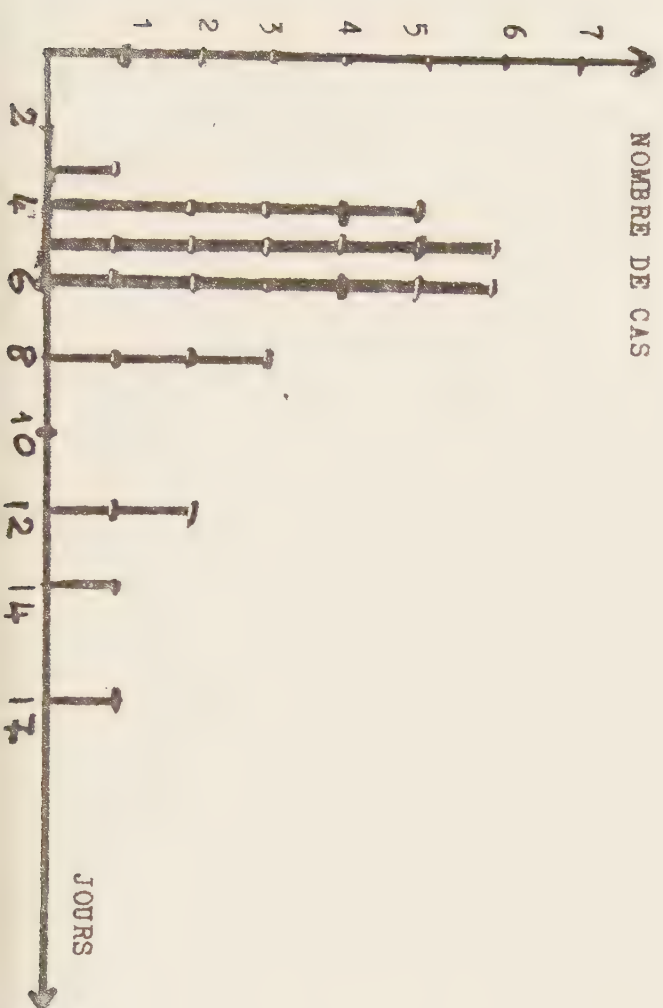
Mais il paraît plus intéressant de calculer la date d'apparition du syndrome par rapport au début de la période de récupération (fig. n° 6 bis) :

- soit à partir du jour où la courbe de poids a atteint son niveau le plus bas (courbe de poids de type I) (fig. n° 2)
- soit à partir du jour où la fonte des oedèmes est complète (courbes de poids de type II ou III (fig. 3 et 4)).



17 enfants sur 25 ont tremblé entre le 10^e et le 15^e jour d'hospitalisation.

FIG 6 et 6 (bis)
DATE D'APPARITION DES TREMBLEMENTS



Par rapport au début de la période de récupération, i.e. à compter du jour du minimum pondéral, 70% des cas de tremblements surviennent entre le 5^e et le 6^e jour.

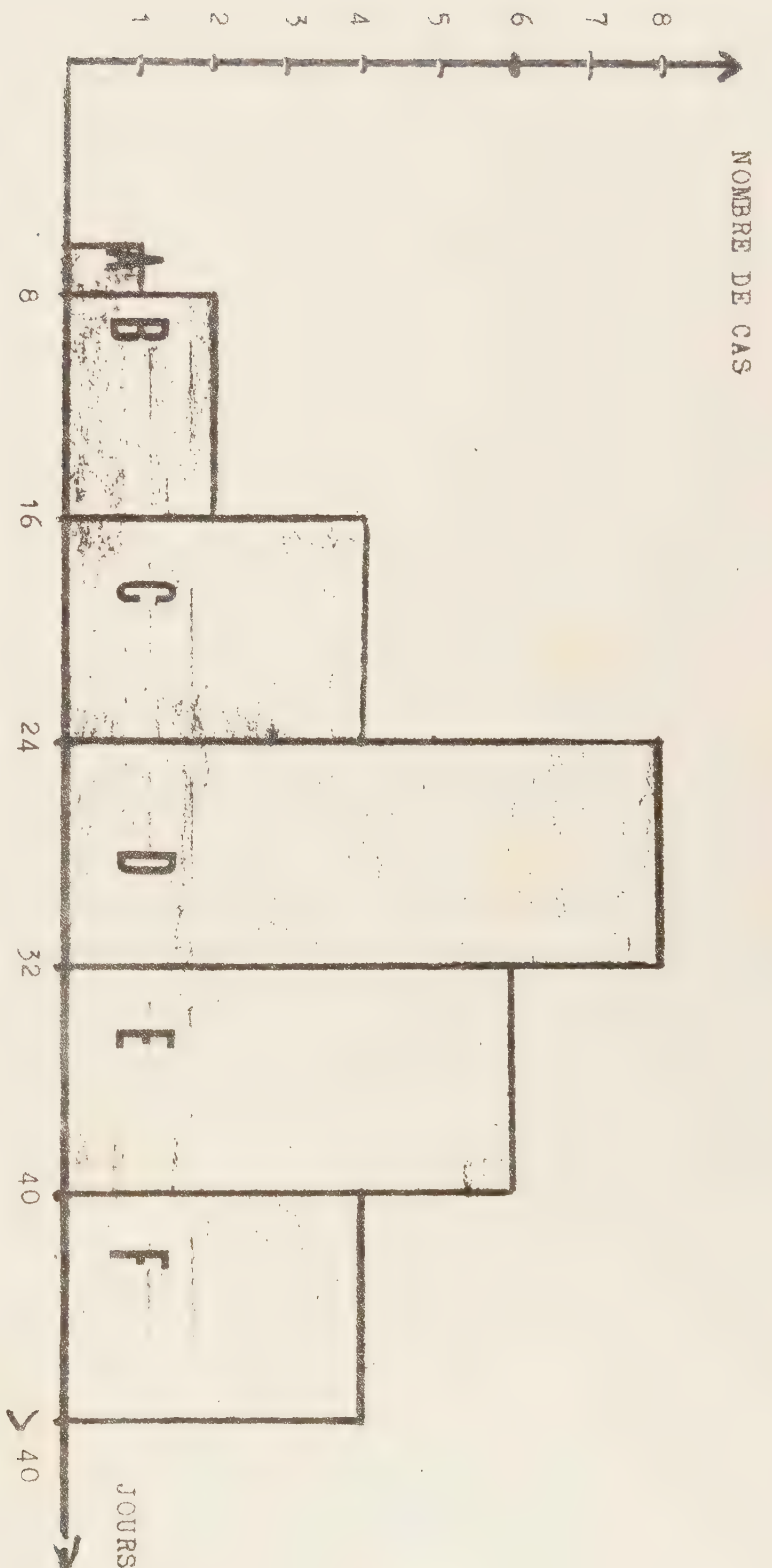


FIGURE 6 (ter)

DURÉE DES TREMBLEMENTS (voir pages 59 - 60)

Durée inférieure à 8 jours	1 cas	(A)
Durée supérieure à 8 jours	2 cas	(B)
" " " à 16 jours	4 cas	(C)
" " " à 24 jours	8 cas	(D)
" " " à 32 jours	6 cas	(E)
" " " à 40 jours	4 cas	(F)

C'est alors 4 à 6 jours après la disparition des oedèmes et le début de l'ascension de la courbe pondérale que les tremblements se déclenchent. Mais dans l'obs. n° 19, de discrets oedèmes persistaient au début du syndrome, mais la protidémie était déjà normale. De même, des manifestations précoces ont été observées, dès le 2^e/3^e jour après la disparition des oedèmes, dans l'obs. n° 5. A l'inverse, elles ont été tardives dans 2 cas : 13^e jour dans l'obs. n° 21, et 17^e jour dans l'obs. n° 25. Dans ces 2 cas derniers cas, le taux des protides sériques était encore bas à la disparition des oedèmes, et le syndrome n'a éclaté qu'une fois la protidémie normalisée.

Bref, le syndrome ne survient jamais avant le traitement diététique. Il faut une moyenne de 10 à 15 jours de régime alimentaire correct, avec normalisation du taux de protidémie, pour voir s'installer ce syndrome chez un enfant déjà hors de danger.

Ces constatations montrent que le syndrome des tremblements s'oppose d'une part aux autres complications neurologiques du kwashiorkor, qui se manifestent pendant la phase aiguë de la maladie, d'autre part aux "syndromes des tremblements" très couramment rencontrés en Inde et qui apparaissent chez des enfants dont le régime alimentaire et l'état nutritionnel médiocres n'ont subi auparavant aucun changement. Il ne s'agit pas, chez de tels enfants d'un "syndrome de récupération" à proprement parler.

II. LES TREMBLEMENTS

A) Généralités

On cite couramment la définition de Déjérine : "Les

tremblements sont caractérisés par des oscillations rythmiques involontaires que décrit tout ou partie du corps autour de sa position d'équilibre".

On a longtemps critiqué cette définition jugée trop rigoureuse ; CHARCOT, JUNG et d'autres contemporains de Déjérine ont démontré en effet que beaucoup de tremblements vrais sont faits de mouvements à "rythmes irréguliers et inconstants".

SIGWALD dans la thèse de son élève OGER (128) rapporte plusieurs cas de tremblements parkinsoniens qui s'écartent largement des critères classiques. De même, DELAY, (43) estime que la définition proposée par Déjérine est **trop** exclusive, en conférant au "rythme une place prépondérante". Cette définition sous-entend que "le tremblement est un mouvement involontaire régulier. Ceci reste exact lorsque l'on considère uniquement le tremblement de repos ; mais il faut reconnaître que l'usage s'est établi d'inclure dans le cadre des tremblements d'action, des mouvements involontaires dont les oscillations irrégulières, grossières, peu ou non **rythmées, rompent** la continuité d'un acte moteur volitionnel" (43).

Une telle définition, tout en élargissant le cadre des tremblements, ne les confond pas avec les autres mouvements anormaux, notamment :

- les fasciculations, les fibrillations, les trémulations fasciculaires ;
- Les mouvements choréiques : de grande amplitude, saccadés, spasmodiques, naissant à la racine du membre ;

- Les myoclonies, qui sont des contractions musculaires brusques, arythmiques, asynchrones, asymétriques et surtout asynergiques. "Les secousses ne donnent aucun effet noteur" (DELAY).
- Les clonies qui sont des contractions saccadées intéressant des groupes musculaires synergiques, "avec déplacement segmentaire souvent important, toujours violent" (DELAY) ;
- L'athétose : mouvements lents, ayant un caractère ondulant de reptation.

Une question difficile à trancher s'était posée à nous au début de ce travail : celle de savoir si les mouvements anormaux que nous observons chez nos enfants étaient bien des tremblements. L'examen clinique ne permet que difficilement de trancher ce problème bien que nous pensions qu'il s'agit véritablement de tremblements. C'est l'enregistrement électromyographique qui nous a permis d'affirmer avec certitude que ces mouvements anormaux, parfois très grossiers, avaient quand même les caractéristiques essentielles des tremblements.

Isolé ou associé à d'autres signes extrapyramidaux, discret ou impressionnant, le tremblement est un symptôme fréquent, connu et décrit depuis l'Antiquité : HIPPOCRATE et GALIEN en ont laissé des descriptions et savaient opposer tremblement intentionnel et tremblement de repos. Mais il est assez rare chez le nourrisson ou l'enfant, et la littérature pédiatrique est remarquablement pauvre en ce domaine.

C'est seulement en 1768 que SAUVAGES (129) rapporte le premier cas de tremblement chez un nourrisson. Il s'agissait probablement d'un tremblement congénital. Trousseau (174) dans ses Cliniques de l'Hôtel-Dieu montra que le tremblement n'est pas l'apanage de la vieillesse et qu'on peut le rencontrer à tous les âges de la vie. Enfin en 1909, ZAPPERT (201) publiait dix-huit cas de tremblements en rapport avec une alimentation "inadéquante chez des nourrissons". Il s'agissait probablement de cas semblables aux nôtres.

Dans la littérature pédiatrique contemporaine on connaît très bien les tremblements en rapport avec certaines intoxications médicamenteuses ou certaines encéphalites infectieuses, mais il s'agit généralement de grands enfants. Les rares cas de tremblements signalés chez les nourrissons sont ceux des maladies métaboliques héréditaires et au cours desquelles le tremblement ne constitue d'ailleurs qu'un symptôme parmi d'autres.

On comprend ainsi que l'observation en 6 ans de 25 cas de tremblements chez des enfants âgés de 2 ans en moyenne représente un fait peu commun, d'où l'importance et l'intérêt que nous lui accordons.

B) SEMEIOLOGIE

Le tremblement est le maître-symptôme du syndrome de récupération du post-kwashiorkor dans sa forme habituelle. Généralisé ou localisé, il réalise toujours un tableau varié dont la reconnaissance est aisée pour l'oeil averti, compte-tenu du contexte clinique. Autrement, son identification en rapport avec la maladie

causale est très ardue.

L'étude clinique du tremblement du post-kwashiorkor est délicate. Seule une inspection minutieuse et patiente permet de l'appréhender. Un simple coup d'oeil ne suffit pas pour affirmer définitivement les caractères de ce tremblement. Il faut recommencer l'examen plusieurs fois, à divers moments de la journée, surprendre l'enfant dans différentes situations ou attitudes, l'observer à son insu, tant il est vrai, comme nous le verrons, que l'aspect des mouvements dépend énormément des influences du milieu. De plus la mise en évidence de certains tremblements trop discrets ou intermittents requiert une longue période d'observation et une attention particulière. L'enregistrement électromyographique, examen de choix qui permet d'affirmer, dans la plupart des cas, la réalité de ces tremblements peut présenter aussi des insuffisances.

MODE D'INSTALLATION DES TREMBLEMENTS

Il est variable mais généralement brutal et de façon imprévisible. C'est souvent la nuit ou le matin... au réveil, que la mère remarque les secousses rythmiques qui agitent son enfant. Elle les prend parfois pour des frissons, mais leur persistance, finit par l'inquiéter et elle alerte les voisins de chambre ou le médecin. L'inquiétude est généralement plus grande dans les cas inaugurés par une crise convulsive, même unique et sans lendemain (obs. 7, 23) ou par une hyperthermie (obs. 15).

Les tremblements, dans la plupart des cas, commencent d'emblée avec leur maximum d'intensité. Il y a cependant des excep-

tions. Chez deux malades (obs. 18 et 20) le début a été progressif et les tremblements n'ont atteint leur acmé que vers le 3ème-4ème jour. Chez 9 autres enfants (obs. 1, 4, 5, 10, 16, 17, 18, 21, 24) le syndrome a revêtu durant un ou plusieurs jours une forme localisée et ne s'est étendu à tout le corps que secondairement. Parfois même, cette extension est progressive, presque "en tâche d'huile" : c'est la main qui tremble le premier jour suivi le lendemain de tout le bras, du cou et de la tête ; le 3e jour, le membre inférieur est atteint et les jours suivants, c'est tout le corps (obs. 5).

Il convient cependant de faire des réserves concernant la fréquence de ces formes graduellement généralisées : il est probable que la généralisation existe dès le premier jour déjà, mais les signes sont si prédominants sur un segment défini et si minimes sur les autres parties que celles-ci paraissent indemnes, surtout si elles ne font pas l'objet d'un examen systématique et minutieux.

DESCRIPTION DES TREMBLEMENTS

Les tremblements du Post-kwashiorkor consistent en une agitation continuelle de tout ou partie du corps par des secousses tantôt fines, tantôt grossières, rapides ou lentes, rythmiques ou anarchiques. Ils existent aussi bien au repos, au maintien d'une attitude, qu'au cours du mouvement. Chez certains enfants, c'est le même aspect dans l'un quelconque de ces trois états. Chez d'autres ou chez ces mêmes enfants à d'autres moments, le tremblement prédomine au cours d'un seul de ces états. Mais d'une façon générale, le tremblement est majoré par le maintien d'une attitude et par le mouvement. Cette impression clinique n'a rien d'absolu ou de constant, et seul le tremblement de repos reste typique et évident.

L'intensité des tremblements est variable d'un enfant à l'autre, pouvant faire errer le diagnostic. Si le tremblement vrai est cependant le plus souvent évoqué, parfois les oscillations s'en éloignent et font penser tantôt à des frissons, tantôt à des mouvements cloniques brusques et saccadés, et parfois même à un "flapping-tremor". En réalité, chaque malade a sa propre façon de trembler, qui paraît refléter dans une certaine mesure, si l'on ose le dire à cet âge, " sa personnalité". Chez tel nourrisson énergique, nerveux ou coléreux, les tremblements seront plus saccadés, surtout en cas de contrariété. Chez tel autre, d'ordinaire calme et doux, les tremblements apparaîtront moins amples et plus discrets.

Un trait sur lequel il convient d'insister est l'aspect variable des tremblements d'une partie du corps à un autre. Ainsi le balancement de la tête n'est en rien comparable aux mouvements saccadés des doigts ni aux trémulations de la langue. C'est au niveau des membres supérieurs que le tableau offre le plus de variétés de comparaison, selon que l'on considère les doigts seuls, ou la main entière, le poignet, l'avant-bras ou tout le bras. On a l'impression, après une patiente observation, que chaque segment considéré, tremble pour son propre compte, c'est-à-dire sans synchronisme ni rapport avec les segments adjacents.

La tête est soumise à des oscillations complexes de négativation ou d'affirmation ou même une conjugaison des deux, réalisant un mouvement qui paraît rythmé autour d'un axe oblique et mobile.

On a parfois observé un tremblement menu de la langue lors des cris. Les paupières sont intéressées de façon intermittente

et évoquent un blépharospasme **clonique**. Les lèvres frissonnent chez les enfants très excités ; dans les cas de tremblements violents, la mâchoire inférieure est intéressée et son tremblement peut apparaître sur les tracés électroencéphalographiques. Seuls les globes oculaires n'y ont aucune participation. En revanche la sphère laryngée est toujours atteinte, mais à des degrés divers. Les enfants "trembleurs" émettent d'une voix chevrotante très caractéristique.

Le tremblement du tronc est généralement discret mais complexe, associant un balancement d'avant en arrière, des torsions latérales et des haussements alternatifs des épaules, tout cela sans synchronisme avec d'autres parties ou axes du corps.

Un nourrisson (obs. N° 18) a présenté dès le premier jour du syndrome de curieuses torsions du tronc associées à de non moins curieux déplacements transversaux de l'abdomen, comme si les viscères étaient intéressés. Ces mouvements bizarres et à vrai dire indescriptibles ne survenaient que lorsque l'enfant essayait de se mettre debout.

En décubitus dorsal, il est possible d'observer chez la plupart des enfants, au niveau des membres inférieurs allongés, un vrai tremblement de repos fin, régulier, d'adduction - abduction.

Les tremblements n'empêchent pas les mouvements volontaires. L'enfant peut s'alimenter lui-même, saisir les objets qu'on lui tend, malgré l'exagération des tremblements au cours des mouvements volontaires : il s'agit de vrais tremblements au cours du mouvement et non pas d'une hypermétrie ou d'une dysmétrie.

En présence d'un tremblement, il n'est pas toujours facile d'en situer avec précision les limites topographiques. Il existe des formes-frontières entre tremblements localisés et généralisés.

Les tremblements généralisés constituent la manifestation la plus typique et la plus spectaculaire du syndrome de récupération. Ils sont un peu plus fréquents que les formes localisées, puisque rencontrés 17 fois sur 25.

Ce sont ceux qui diffusent à toutes les parties du corps: la tête, le tronc et les membres, "chaque segment étant atteint à des degrés divers et animé de mouvements propres qui ne sont pas la résultante de secousses transmises depuis d'autres parties du corps (73). En pratique, nous considérons qu'un tremblement qui intéresse les 4 membres depuis l'extrémité jusqu'à la racine est généralisé car alors il existe une participation certaine, si imperceptible soit-elle, de la tête et du tronc.

Dans les tremblements généralisés l'intensité ou l'amplitude des mouvements n'est pas la même partout. Une prédominance de l'hémi-corps gauche a été notée 7 fois (obs.5, 12, 14, 15, 17, 18, 19), et une prédominance droite 4 fois (obs.10, 15, 21, 24). Dans les 7 autres cas généralisés, les signes sont grossièrement symétriques. Parfois la prédominance change de côté au cours de l'évolution (obs. 24).

Les tremblements localisés n'intéressent qu'un hémi-corps, un membre ou l'extrémité d'un membre. Ces formes sont relativement fréquentes : elles ont été rencontrées 8 fois sur 25, soit avec une fréquence de 32% (obs.2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 13). Nous avons déjà signalé que certains tremblements généralisés présentent d'abord

un début localisé pendant un ou plusieurs jours avant de diffuser à tout le corps. Ainsi sur les 17 cas de tremblements généralisés, il a été constaté 5 fois un début localisé : soit au membre supérieur (obs. 5), soit à la tête (obs. 14), soit à l'hémi-corps droit (obs. 15 et 25) et même une fois à l'abdomen (obs. n° 18).

La méconnaissance de ces formes localisées peut faire errer le diagnostic vers d'autres affections neurologiques (thrombose, thrombophlébie) . Les membres supérieurs sont très souvent intéressés (3 cas sur 8) avec une nette prédominance aux extrémités (obs. n°s 3, 7, 13). Pour les 5 autres cas, il s'agit 2 fois de l'hémi-corps gauche (obs. 4 et 11) une fois de l'hémi-corps droit (obs. 2) une fois des membres inférieurs (obs. 9), une fois du membre supérieur droit (obs. n° 6).

Les tremblements localisés passent facilement inaperçus s'ils sont discrets ou intermittents (obs. 2). Ils s'accompagnent généralement d'hyper-réflexivité dans les territoires touchés, mais ces deux signes sont retrouvés quelquefois ailleurs, même dans des territoires épargnés par les tremblements. L'hypertonie peut entraîner des troubles de la marche et de la statique, même si les membres inférieurs ne sont pas intéressés par les tremblements.

ETUDE ANALYTIQUE.

L'étude d'un tremblement doit préciser le temps, la fréquence, l'amplitude et les variations de celui-ci.

a) Le temps : Le tremblement du post-kwashiorkor est un tremblement mixte, c'est-à-dire de repos et d'action, ce qui l'oppose au tremblement parkinsonien classique et au tremblement cérébelleux. Ce tremblement permanent, continu, persiste en toutes circonstances, mais avec des variations. Il ne disparaît réellement que pendant le sommeil profond et encore pas chez tous les enfants.

Cependant, il peut-être assimilé, à juste titre, aux tremblements des syndromes extrapyramidaux puisque d'une part, il comporte une composante de repos ~~constante et caractéristique~~, d'autre part il s'accompagne, dans la plupart des cas, d'un ou de plusieurs signes extrapyramidaux de la série parkinsonienne. Un tel tremblement dit mixte, de repos et d'action, a été observé dans la maladie de Parkinson par SIGWALD qui en a colligé 66 cas dans la thèse de son élève OGER (128).

L'électromyographie, que nous reverrons plus loin, montre qu'il s'agit essentiellement d'un tremblement de repos, mais avec de fréquentes fluctuations.

b) La fréquence

L'examen clinique ne permet pas de définir avec précision le nombre d'oscillations/seconde. Dans des cas privilégiés, nous avons pu compter une moyenne de 5 à 6 oscillations/seconde chez nos "trembleurs" (150), mais la marge d'erreur est grande d'un examen à l'autre. La polygraphie pratiquée chez 3 malades a permis de situer le rythme à 6-7 cycles par seconde

Nous nous sommes posé une autre question à propos du rythme à savoir, s'il est le même partout chez le même individu. Certains malades, en effet, donnent l'impression quand on regarde simultanément diverses parties de leur corps, que la fréquence diffère d'un segment à l'autre. Ainsi les mouvements semblent généralement plus vifs aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs, plus lents au tronc qu'à la tête, plus accélérés aux extrémités qu'aux racines des membres.

Ce problème avait été soulevé également à propos d'autres variétés de tremblements. BINET (17) trouvait à propos du tremblement physiologique "que les oscillations qui le caractérisent varient comme fréquence selon la région explorée".

Il a ainsi "compté pour la langue une moyenne de 9 oscillations par seconde, pour le membre supérieur des variations entre 8 et 9 oscillations et pour le membre inférieur une moyenne de 5 oscillations". Récemment, H. MAMO (112) évoquait dans un article "la dissociation que l'on peut constater chez certains malades entre les rythmes des membres supérieurs et inférieurs".

En attendant les résultats de plus amples études techniques sur le tremblement de nos malades grâce à la polygraphie, nous ne pouvons apporter de réponses précises aux questions suivantes : la fréquence est-elle la même sur tous les groupes musculaires d'un même individu d'une part, d'un individu à l'autre d'autre part ? Est-elle fixe durant toute l'évolution de la maladie ? A-t-elle un rapport avec la gravité ou la plus ou moins longue évolution du syndrome d'un malade à l'autre ? Pour le moment, il semble bien établi, cliniquement, que la fréquence varie d'un malade à l'autre.

c) L'amplitude

C'est elle qui confère au phénomène son caractère variable, et son degré d'intensité. Elle diffère non seulement d'un malade à l'autre mais encore chez le même malade, d'un moment à l'autre selon l'environnement ou suivant les conditions de l'examen. Nous sommes loin de l'aspect monotone et stéréotypé des tremblements classiques.

Au repos complet, chez un nourrisson qui ne se sent pas observé, le tremblement est régulier et de faible amplitude ; les déplacements sont parfois si minimes qu'on ne les perçoit pas à plus de 5 mètres de distance. L'amplitude prédomine toujours aux membres supérieurs par rapport aux membres inférieurs. Elle est toujours plus grande aux extrémités qu'aux racines des membres. La qualité de l'amplitude ne doit pas faire préjuger de la durée du tremblement. Sa décroissance progressive marque le début de la phase de guérison.

d) Les variations

Si le repos diminue l'amplitude, divers facteurs au contraire l'aggravent. Nous avons déjà signalé que les émotions, la peur, les pleurs, la contrariété augmentent l'intensité des tremblements. L'influence de certains autres facteurs comme le sommeil, le froid, les drogues tranquillisantes mérite d'être étudiée.

Le sommeil

Il est classiquement admis que le sommeil fait disparaître tous les tremblements, ceux des syndromes extrapyramidaux en particulier. Effectivement la plupart de nos enfants "trembleurs" cessent de trembler dès qu'ils se sont endormis. Mais chez quelques-uns, on a noté la persistance de trémulations au niveau des mains au début du sommeil. Des mouvements anormaux à type de tremblements fugaces et de myoclonies notamment, sont très fréquentes. Deux enfants (obs. 19 et 24) ont été insomniaques au cours de la première semaine.

KAHN (92) a signalé la persistance des tremblements chez deux de ses malades, au cours d'un sommeil léger. Un troisième aurait eu des hallucinations.

Les drogues

Les sédatifs (barbituriques, diazépam), ne modifient vraiment les tremblements qu'aux doses où ils entraînent l'endormissement.

On sait que l'adrénaline aggrave les tremblements.

L'atropine n'a pas d'effet **sur** les tremblements, mais nous ne l'avons administré de façon continue chez aucun de nos enfants.

Le froid

Le froid accroît l'intensité des tremblements. Nos enfants présentent un tremblement plus net le matin qu'à midi. Chez des malades en voie d'amélioration, le tremblement réapparaît fortement après les bains. La majorité de nos observations se situent comme nous l'avons signalé plus haut, au cours des 3 ou 4 mois de saison sèche et froide.

EVOLUTION DES TREMBLEMENTS (fig. 6 ter, page 45)

Les tremblements s'épuisent lentement au bout de délais très variables, allant de 7 à 60 jours, avec une moyenne de 30 jours

pour l'ensemble. Sur les 25 enfants, 14 ont cessé de trembler entre le 25^e et le 35^e jour ; chez 6 autres, le délai a été inférieur à 3 semaines. En revanche, des évolutions prolongées de plus de deux mois ont été notées chez 2 malades (obs. n° 6 et 16).

Exceptionnellement un enfant a tremblé pendant 5 mois (obs. 22) et a continué de présenter de fins tremblements intermittents provoqués.

La fin des tremblements est parfois difficile à déterminer : les mouvements diminuent d'intensité progressivement si bien qu'il arrive un moment où ils deviennent trop fins pour être correctement observés.

La disparition des tremblements met pratiquement fin au syndrome neurologique de récupération, même si certaines anomalies persistent encore durant un certain temps (hyperreflectivité, troubles locomoteurs).

Ainsi, par ses circonstances d'apparition et ses caractères sémeiologiques, le tremblement du post-kwashiorkor ne peut être confondu avec aucune autre variété de tremblement. De plus, les autres signes neurologiques qui l'accompagnent avec une fréquence non négligeable, achèvent de donner à ce tremblement un caractère tout particulier.

III - LES AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES ASSOCIES AU TREMBLEMENT

Nous les étudierons dans l'ordre suivant : les myoclonies, les troubles du tonus, les modifications des réflexes.

a) Les Myoclonies et les Clonies

Elles sont d'observation courante au cours du syndrome neurologique du post-kwashiorkor dans les formes comportant des tremblements intenses. Les myoclonies, contractions cloniques d'un muscle ou d'un faisceau de muscles, sont des mouvements spontanés brusques et saccadés. Elles sont en général très brèves, anarchiques, de faible amplitude, et n'entraînent, en règle, aucun déplacement segmentaire. Les clonies par contre provoquent un déplacement.

Elles sont typiques au niveau des doigts où elles comportent un déplacement croisé du pouce et de l'index qui rappelle une forme grossière du tremblement parkinsonien. Myoclonies et Clonies sont intermittentes, variables avec l'évolution du syndrome.

Les clonies s'observent de préférence aux extrémités supérieures, les myoclonies au bras, à l'avant bras et à la face. On perçoit les clonies de façon plus objective en serrant la main à l'enfant.

Ces mouvements anormaux prédominent parfois sur les tremblements au moment de l'endormissement, et constituent les seuls mouvements anormaux que présentent certains enfants au cours d'un sommeil profond.

Leur évolution est semblable à celle du tremblement ; mais les clonies du sommeil disparaissent plus tardivement chez quelques malades.

KAHN (90) avait signalé de son côté la présence de myoclonies du bras gauche pendant 4 jours chez l'un de ses malades. A l'inverse, les auteurs indiens (95) n'ont pas décrit de myoclonies ni de clonies au cours du "infantile Tremor Syndrome".

La signification séméiologique des myoclonies est complexe, et nous échappe pour le moment.

b) Les troubles du tonus

Au cours du syndrome neurologique de récupération, l'état du tonus est variable, se présentant sous la forme d'une hypertonie dans environ la moitié des cas. L'hypotonie est beaucoup plus rare.

L'hypertonie est le signe le plus délicat à rechercher chez les nourrissons qui tremblent. L'examen déclenche souvent des réactions de défense, voire d'opposition et d'hostilité, susceptibles d'en modifier les résultats d'un instant à l'autre, ou de leur donner un caractère subjectif. On ne peut affirmer l'existence d'une hypertonie ou d'une hypotonie qu'après des examens patients et répétés chez un nourrisson rendu coopérant, ou tout au moins confiant.

- L'hypertonie

Nous l'avons rencontrée 12 fois sur les 25 cas de tremblements ; mais sa fréquence absolue doit probablement être plus grande, comme nous le verrons à l'étude des formes incomplètes du syndrome de récupération.

Sa date d'apparition et son évolution sont variables. Dans la plupart des cas, elle s'installe en même temps que les tremblements et les deux signes disparaissent à peu près à la même période. Parfois l'hypertonie peut persister plusieurs semaines après la disparition des tremblements (obs. 4, 9 et 15). Chez l'un de nos malades une hypertonie importante a précédé les tremblements de 3 jours (obs. 14). Chez un autre, une raideur de la nuque a attiré l'attention des médecins deux jours avant l'apparition des mouvements (obs. 25). En revanche, ce signe a été retardé de 3 à 15 jours dans 4 observations (obs. 8, 12, 15, 16).

Dans les cas typiques, il s'agit d'une hypertonie plastique de type extrapyramidale, diffuse, intéressant tous les muscles, à des degrés divers ; généralement peu importante, la mobilisation passive du membre la fait céder souvent par à-coups. Nous avons mis ce signe en évidence 7 fois (obs. 14, 15, 16, 17, 19, 21, 14), presque toujours aux membres supérieurs, au niveau du coude et des poignets.

Il n'y a pas de rapport entre l'intensité des tremblements et l'importance ou l'existence de l'hypertonie. Dans les syndromes extrapyramidaux il est d'ailleurs courant de noter que les malades tremblent d'autant moins qu'ils sont plus hypertoniques, et vice-versa (SIGWALD) (162). Cela n'a pas été constaté chez nos enfants ; mais nous pouvons dire simplement que, dans l'ensemble, l'hypertonie reste au second plan d'un tableau de très loin dominé par le tremblement mixte.

Indépendamment de la topographie des tremblements, la

raideur musculaire peut être localisée à un membre supérieur (Obs. 19 et 24) ou aux deux (Obs. 21) ou à la nuque (obs.9) ; elle peut toucher un hémicorps et épargner tout à fait l'autre, de la même façon que les tremblements (obs.4 et 10). Enfin, dans les observations 4, 12, 15 et 16, la raideur prédomine dans les mêmes territoires que les tremblements. Par contre, nous avons trouvé un cas où l'hypertonie d'abord localisée aux membres supérieurs, s'est généralisée vers la 2ème semaine, alors que les tremblements diminuaient d'intensité. (obs. 17). De même dans l'observation N° 16, l'hypertonie à peine évidente au début du tremblement, se renforcera et sera le signe le plus net vers la fin du syndrome, avec une prédominance aux membres inférieurs, ce qui est rare. L'observation 14, dans laquelle nous avons déjà relevé une particularité (l'hypertonie a précédé les tremblements) se singularise une deuxième fois par l'intensité de l'hypertonie qui subit des fluctuations d'un jour à l'autre.

Contrairement aux auteurs sud-africains (92), nous n'avons pas observé d'opisthotonos.

L'hypertonie est responsable de deux autres signes rencontrés au cours du syndrome de récupération : une anomalie de posture au niveau des membres supérieurs, une exagération de l'hypertonie au niveau des membres inférieurs en position debout.

Les enfants qui tremblent tiennent généralement leurs membres supérieurs dans une attitude particulière, qui a déjà été signalée, par KNHN et FALKE (92) et décrite par les auteurs indiens également: KAUL (95) SACHDEV (145) BAJPAI (6).

Les bras sont collés le long du corps ou en légère abduction, le coude à demi ou fortement fléchi, l'avant-bras ramené plus ou moins haut devant la poitrine, le poignet, à angle droit, les doigts formant le poing.

En réalité, nous n'avons trouvé cette attitude typique que chez un petit nombre et seulement au début ou à la phase d'état des tremblements. Très souvent, il n'existe qu'une légère flexion du poignet et une flexion-adduction plus ou moins serrée des doigts dans la paume de la main : la fermeté du poing ainsi formé de chaque côté peut aider, le cas échéant, à définir le côté où prédomine l'hypertonie.

Le deuxième signe en rapport avec l'hypertonie extrapyramidale est l'exagération de certains réflexes de posture dans certaines circonstances. Nous l'avons dit : l'hypertonie est rare aux membres inférieurs, ou peu marquée. Or, quand on met les enfants "trembleurs" en position debout, en les soutenant par les mains ou par les aisselles, ils ne ploient pas les genoux comme le font les nourrissons hypotoniques ou les kwashiorkors habituels ; au contraire, ils raidissent exagérément les membres inférieurs au point que l'on perçoit nettement parfois la tension des muscles intéressés, notamment les jambiers antérieurs et les ischio-jambiers comme cela se voit dans les syndromes parkinsoniens. Cette exagération de l'hypertonie d'attitude est quasi constante chez nos malades, même chez ceux qui paraissent avoir un tonus diminué, et est responsable du fait que les enfants ne peuvent pas tenir debout ni faire un seul pas au début ou à la période d'état des tremblements. Par la suite, la démarche restera longtemps raide et pénible.

- L'hypotonie

Elle a été constatée chez trois malades (obs. 3, 11 et 22). Elle s'objective notamment par une passivité exagérée lors du ballotement passif de la main, ou par des troubles statiques.

L'hypotonie a été si importante chez l'un d'eux (obs. 11) qu'il ne pouvait pas tenir assis au début des tremblements. Chez un autre (obs. 22), les tremblements avaient commencé à un moment où l'amyotrophie et l'hypotonie habituelles dans le kwashiorkor n'avaient pas encore regressé.

- Le tonus normal

Chez 10 malades sur 25, nous n'avons pas décelé de troubles patents du tonus à l'examen. En réalité chez ces malades, il semble exister de légères fluctuations du tonus d'un jour à l'autre.

b) - L'hyper-réflexivité

- Les réflexes ostéo-tendineux

Ils sont presque toujours vifs, voire exagérés au cours du syndrome de récupération. C'est là un signe objectif très important qui tranche nettement avec l'abolition ou la diminution des réflexes généralement observée dans le kwashiorkor.

L'hyper-réflexivité est retrouvée partout, même dans les territoires épargnés par les tremblements. Elle peut exister

chez des malades ayant un tonus normal ou diminué (obs. 22, 25, 18, 5). C'est le signe le plus durable du syndrome de récupération. Plusieurs semaines ou mois après la guérison apparente, les enfants conservent des réflexes ostéotendineux exagérés, ou tout au moins plus faciles à trouver que chez les anciens kwashiorkors; guéris servant de témoins.

Les réflexes sont normaux ou légèrement diminués chez trois malades (obs. 8, 12, 19). Chez un quatrième (obs. 23) ils étaient normaux au début mais sont devenus très vifs à la période de régression des tremblements.

L'hyper-réflexivité ne s'accompagne jamais de clonus.

- Réflexes médians

Il s'agit essentiellement du réflexe naso-palpébral et parfois du mentonnier qui sont exagérés, chez 4 de nos malades (obs. 12, 14, 15, 16). Le naso-palpébral est un réflexe important en pathologie extrapyramidale, il est exagéré dans les syndromes parkinsoniens (128). Certains auteurs y insistent particulièrement (162).

Ce réflexe est cependant difficile à rechercher chez des nourrissons hostiles qui, par leurs cris et leur agitation, rendent l'examen délicat.

La bradycinésie

Elle est d'importance et de durée très variables d'un malade à l'autre. Elle peut manquer totalement d'un bout à l'autre de l'évolution du syndrome. La bradycinésie s'accompagne habituellement d'une bradypsychie, ou se confond avec elle.

Chez trois malades (obs. 10, 15, et 21) nous avons pu parler d'akinésie devant leur aspect immobile dans leur lit, le faciès figé, les gestes rares et ralentis, tous signes qui contrastent avec leur état antérieur. Cependant le ralentissement psychomoteur est généralement moins prononcé : les enfants "trembleurs" paraissent anormalement calmes, un peu apathiques, refusant par exemple de tendre spontanément la main pour saisir les objets qu'on leur présente. Ils donnent parfois l'impression de "méditer" leurs tremblements (obs. 17 et 19).

En revanche, un bon nombre d'enfants (obs. 4, 8, 13, 22, 24) redeviennent grognons et hostiles dès l'apparition des tremblements, ce qui gêne l'appréciation de leur véritable état, alors que d'autres restent gais, souriants et volontiers turbulents (obs. 12, 16).

e) Le reste de l'examen neurologique

Alors que certains signes neurologiques sont fréquemment associés aux tremblements, comme nous venons de le voir, l'absence constante de certains autres a une grande valeur et mérite d'être signalée. Ainsi nous n'avons jamais observé des troubles de la

sensibilité. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion, comme l'on est en droit de s'y attendre à cet âge. Ces enfants restent parfaitement lucides. Les troubles de la conscience signalés chez deux sujets (obs. 7 et 13) consistent en un coma post-critique au moment de l'installation des tremblements chez l'un, et en une légère obnubilation chez l'autre (obs. 13).

La force segmentaire est relativement satisfaisante par rapport à ce qu'elle était à la phase aiguë du kwashiorkor. Nous nous sommes particulièrement attachés à la recherche de signes cérébelleux chez plusieurs de nos malades assez éveillés et coopérants. Ils exécutent parfaitement les ordres et les mouvements complexes, malgré leurs tremblements. Nous pouvons affirmer qu'il n'y a jamais eu de participation cérébelleuse, sauf dans un cas. En effet, chez un malade (obs. 5) présentant un héli-tremblement gauche, il a été mis en évidence une dysmétrie, une adiadoco-cinésie et une passivité exagérée du même côté. Ces signes cérébelleux ont persisté longtemps après la fin des tremblements. C'est le seul cas, en six ans, où un syndrome cérébelleux indiscutable est associé aux tremblements. Chez un autre malade (obs. 13) il existait un nystagmus vertical avec plafonnement du regard au cours de la première journée des tremblements, l'enfant étant en même temps obnubilé et adynamique.

Le syndrome de récupération ne s'accompagne jamais de déficit moteur vrai ni d'atteinte des paires crâniennes.

IV - FORMES ATYPIQUES

A côté des formes cliniques typiques rapportées et analysées dans cette thèse, il existe au cours de la période de récupération du kwashiorkor d'autres manifestations neurologiques sans tremblement, mais d'allure et d'évolution bien singulières. Nous ne pouvons pas affirmer qu'il s'agit du même phénomène, puisque l'élément caractéristique, le tremblement, fait défaut.

En voici les grands traits :

Chez ces malades, existent divers signes anormaux, notamment une hyper-réflexivité et une hypertonie diffuse avec parfois un faciès figé et la perte du balant à la marche. Les troubles locomoteurs - un refus de marcher ou une démarche raide - sont également fréquents.

Ces anomalies d'apparition inopinée, peuvent succéder à une convulsion nocturne, accompagnée ou non de fièvre et de perte de connaissance. Ces convulsions sans cause décelable, sont sensibles au gardénal ou au valium et ne se renouvellent généralement pas. Ils réagissent également bien à la magnésothérapie.

Enfin, beaucoup plus rarement, nous avons rencontré des tableaux d'encéphalopathie assez inquiétants, du moins au début de leur installation. Le nourrisson reste plusieurs jours, dans un état de torpeur avec un plafonnement du regard, de petits mouve-

ments anormaux des extrémités des membres, des mouvements de mâchonnement, des myoclonies ou de petites clonies des doigts ; nous avons noté une fois un pseudo-trismus, qui a entravé l'alimentation pendant une semaine. L'état du tonus est variable mais une hypertonie apparaît ou devient prédominante vers la fin du syndrome. Nous rattachons à post~~er~~iori ces états neurologiques mal définis au syndrome de récupération du kwashiorkor si :

- leur période d'apparition correspond bien à la phase d'amélioration clinique et biologique du kwashiorkor ;
- tous les examens paracliniques (goutte épaisse, LCR, glycémie, ionogramme, N.F.S., EEG) sont normaux ;
- la croissance pondérale se poursuit normalement ;
- l'évolution est spontanément régressive et sans séquelles.

Au total, les formes sans tremblements regroupent des signes disparates, mais survenant tous en pleine phase de récupération et sans étiologie décelable. Nous verrons, dans le chapitre des discussions étiopathogéniques, qu'elles posent des problèmes avec les états d'hypomagnésémie.

Il faut souligner que ces encéphalopathies de la période de récupération du kwashiorkor sont bien différentes de celles qui surviennent pendant la phase aiguë du kwashiorkor et qui évoluent généralement vers un coma mortel.

Sous le titre de "Encéphalopathies aiguës du kwashiorkor", BALMER, HOWELLS et WHARTON (7) ont récemment étudié des tableaux cliniques propres au kwashiorkor grave, de pathogénie encore obscure et probablement très complexe.

V - L'EXAMEN CLINIQUE (EN DEHORS DES SIGNES NEUROLOGIQUES)

L'examen clinique des enfants "trembleurs" est pauvre en dehors des signes neurologiques que nous venons de décrire. Cependant nous avons constamment noté une tachycardie sinusale, permanente, atteignant et dépassant 160 pulsations/minute au repos. Même pendant le sommeil, la fréquence cardiaque ne descend pas au-dessous de 130-140 pulsations/minute. La respiration est cependant régulière et calme, ou tout au plus légèrement accélérée.

La tension artérielle ne subit aucune modification. Chez une seule enfant de 20 mois souffrant d'une infection urinaire associée, nous avons noté une tension relativement élevée : Maximum à 13 Minimum à 10 (obs. n° 24).

L'hépatomégalie, fréquente dans le kwashiorkor, n'existe plus au moment des tremblements. Nous avons noté 3 fois une splénomégalie d'origine paludéenne (obs. 15, 24 et 25).

Pendant la phase de récupération, existe toujours, à un degré plus ou moins important, une anémie qui persiste et dans

TABLEAU RECAPITULATIF N° 7

Signes cliniques du syndrome extrapyramidal de récupération avec leur fréquence.

SIGNES CARDINAUX

Tremblements généralisés	68%
Tremblements localisés	32%
Hyper reflectivité O.T.	90%
Troubles locomoteurs	
Exagération reflexes de posture (station debout)	
Dénutrition	
Période de croissance rapide	
Anémie	

SIGNES INCONSTANTS

! Myoclonies	
! Clonies (*)	30%
! Hypertonie	50%
! Phénomène de roue dentée	25%
! Bradycinésie, Bradypsychie	
! Anomalies de posture des membres	
! Exagération reflexes naso-	
! palpébral et mentonnier.	

SIGNES ABSENTS OU EN
VOIE DE DISPARITION

Oedèmes
Dyspigmentation
Amyotrophie
Hépatomégalie
Troubles digestifs

SIGNES ACCESSOIRES

! Tachycardie
! Hypersudation
! Hypersialorrhée
! Insomnie
! Fièvre (d'étiologie décéla- ble ou non).

SIGNES ATYPIQUES

(sans tremblements)

Convulsion isolée

Petites clonies des doigts (*)

Hypertonie diffuse isolée avec troubles de la marche

Tableau d'"Encéphalite " bénigne

(*) CLONIES : Elles réalisent parfois un déplacement croisé du pouce et de l'index, qui appartient en propre aux syndromes parkinsoniens.

certain cas s'aggrave malgré l'amélioration du kwashiorkor. Chez un de nos enfants déjà pâle au moment de son hospitalisation, les tremblements sont apparus au lendemain d'un accès palustre aigu aggravant l'anémie clinique (Obs. n° 15 et 17).

Cette anémie fréquemment associée au syndrome extrapyramidal a nécessité une transfusion sanguine dans 5 cas (obs. 6, 8, 15, 24, 25). Nous discuterons plus loin de la nature et du rôle éventuel de cette anémie dans la genèse des tremblements.

Chez certains malades, il a été signalé une hypersudation, surtout pendant le sommeil. Nous n'avons malheureusement pas dosé les électrolytes dans la sueur de ces malades. Le plus souvent, il existe une hypersalivation. Ces troubles végétatifs cessent dès la phase de déclin des tremblements.

Enfin, nous n'avons jamais rencontré une exophtalmie chez nos malades, contrairement à CADDELL (26), qui a parfois noté ce signe chez les enfants nigériens et qui en fait une manifestation d'hypomagnésémie.

N° des OBS.	GAIN PONDERAL QUOTIDIEN	MODE DE DEBUT	TOPOGRAPHIE TR.	CARACTERIST.	TONUS	REFLEXES O.T.	AUTRES SIGNES	DUREE du TR.	EKG	TRAITEMENT
1	145g/j	d'emblée	Généralisée Tête + + + M.S. + +			++		30	normal	Vit. B ₁ gardénal
2	40g	Progressif intermitt.	localisée 1/2 corps D	Tr. fins		++		15	Bouffées lentes	Mg injectable
3	100g	Tr. main	localisée M.S.		Hypo	++		37	Tracé lent	Mg injectable Vit. B ₁
4	100g	Fièvre Tr. 1/2 corps G	localisée M.S.	Tr. violents	hyper prolongé	++	hyper- sudation	20	Souffr. Hémisp. D	Eunoestal Atropine + Mg
5	80g	Tr. bras gauche	Généralisée G > D			++	Signes céré- belleux	42	type adulte	Mg
6	70g	Progressif	Localisé M.S. + tête			++		> 60	T.L.M.	Calcium Mg + vit. D Valium
7	100g	Convuls. coma Tr.	localisé M.S. G > D			++		40	Souffr. diffuse droite	Mg valium

TABLEAU RECAPITULATIF N° 8

N° des OBS.	GAIN PONDERAL QUOTIDIEN	MODE DE DEBUT	TOPOGRA- PHIE TR.	CARAC- TERISTIQUE	TONUS	REFLEXES O.T.	AUTRES SIGNES	DUREE du TR.	EKG	TRAI- TEMENT
8	270g	Etat encé- phalitique	généralisé extrémités ++	discret	hyper retardée	-		21	bouffées lentes	Mg
9	330g	raideur de la nuque	localisé M.I.	M.I. ++ face	hyper	++	faciès figé	37		
10	135g	progressif	généralisé D > G		hyper D	++	aki- nésie	18	normal	gardénal valium
11	150g		localisé 1/2 corps G bouche ++		hypo	++	chvos- tek + (hypo- calcémie)	45	T.L.M.	calcium vit. D valium
12	200g	d'emblée M.I. G ++	généralisé G > D	Tr. violents	hyper retardé	-	bon éveil galeté sueurs	30	normal	Perf. I.V. de Mg
13	160g	obnubila- tion	localisé M.S.			++	adynamie nystag- mus ver- tical	23	bouffées lentes	Fer + foldine
14		hypertonie Tr. progres- sif	généralisé G > D		hyper retardé	++	attitu- de figée	30	Tracé lent	calcium fer + fol- dine

TABLEAU RECAPITULATIF N° 8 (suite)

N° des OBS.	GAIN PONDERAL QUOTIDIEN	MODE DE DEBUT	TOPOGRAPHIE TR.	CARACTERISTIQUE	TONUS	REFLEXES O.T.	AUTRES SIGNES	DUREE du TR.	EEG	TRAITEMENT
15	250g	fièvre (G.E. +) Tr.	généralisé D > G		hyper prolongé	++	akinésie faciaux figé	20	T.L.M.	fer + foldine Mg
16		progressif	généralisé		hyper retardé	++	gaieté	67	T.L.M.	Mg
17	60g	d'emblée	généralisé G > D		hyper progress.	++	hyper-sialorrhée	18	T.L.M.	Mg fer + fol-dine
18	180g	début progressif, abdominal	généralisé M.I. ++ G > D	Tr. attit. ++		++		37		valium
19	150g	d'emblée	généralisé G > D		hyper G > D	-		30	T.L.M.	valium
20		d'emblée	généralisé			++		15	Tracé asymétrique	fer, fol-dine

TABLEAU RECAPITULATIF N° 8 (suite)

N° des OBS.	GAIN PONDERAL QUOTIDIEN	MODE DE DEBUT	TOPOGRAPHIE TR.	CARACTERIST.	TONUS	REFLEXES O.T.	AUTRES SIGNES	DUREE du TR.	EEG	TRAITEMENT
21	120g	d'emblée	généralisé D > G		hyper	++	akiénésie	30	bouffées lentes	valium Mg
22	0	d'emblée	généralisé	Tr. violents	hypo	++		> 150	T.L.M.	calcium Vit. B2 + B6 + PP
23	100g	convulsions nocturnes Tr.	généralisé	Tr. intermittents		normal puis ↗		7		gardénal
24	100g	localisé 1/2 corps D	généralisé D > G	Tr. à bascule	hyper D	++	troubles post-uraux M.S.	35	lent, asymétrique	calcium L- Dopa
25	130g	raideur nuque	généralisé	Tr. vifs		++	hyper-sialorhée	40	T.L.M.	L- Dopa

TABLEAU RECAPITULATIF (fin)

ABBREVIATIONS :

Tr. : Tremblement
 G. : Gauche
 D. : Droit
 1/2 corps : hémicorps

M.S. : Membres supérieurs
 M.I. : Membres inférieurs
 T.L.M. : Tracé lent monomorphe
 Mg : Magnésium

TROISIEME PARTIE (Suite)

EXAMENS PARACLINIQUES

- I. - Examens biologiques P. 80
- II. - Electroencéphalogramme P. 84
- III. - Electromyogramme P. 102
- IV. - Electrocardiogramme P. 110

I. - EXAMENS BIOLOGIQUES

Un certain nombre d'examens biologiques sont demandés systématiquement dès l'apparition des tremblements : ce sont la protidémie, l'ionogramme, la magnésémie, la glycémie, l'azotémie, la calcémie et enfin un hémogramme plus ou moins complet. Les examens à visée étiopathogénique ne seront pas tous exposés ici, mais dans les divers chapîtres de la discussion.

a) la protidémie : Elle se trouve constamment à des taux normaux ou subnormaux au moment de l'apparition des tremblements. Le chiffre le plus bas est de 6 g% (obs. 6 et 21) ; chez 3 malades, la protidémie est comprise entre 6, 1 et 6, 5 g% (obs. 16, 17, 19). La moyenne pour l'ensemble des malades est de 7, 2 g%, les taux les plus élevés sont de 8, 15 g% (obs. 1, 2, 7).

b) L'albuminémie : Nous n'avons pu l'obtenir que dans un nombre limité de cas. Les taux sont très améliorés par rapport à l'entrée, mais n'atteignent pas encore des chiffres normaux. Chez 3 malades sur 4 (obs. n°^s 8, 15, 25) le dosage pondéral de l'albumine montre respectivement 2,65, 2,6 et 2,5 g%. Un seul malade (obs. n° 17) avait 4,1 g% au début des tremblements. Les examens de contrôle tardifs montrent des chiffres plus satisfaisants alors que le tremblement continue.

c) L'ionogramme : La Natrémie et la Kaliémie sont à des taux normaux, compris entre 135 et 142 mEq pour le sodium, 4 et 5 mEq pour le potassium.

Nous étudierons plus loin la magnésémie, qui est tantôt normale, tantôt abaissée.

La calcémie est normale chez la plupart de nos malades en dehors des 2 cas de tétanie (obs. n°s 11 et 24), du rachitisme associé (obs. 24) et des observations n° 21 et 14. Dans tous ces cas, après administration de calcium, les contrôles sont revenus normaux, alors que les tremblements persistent.

La glycémie est normale ou abaissée entre 70 et 80 mg par litre (obs. 12, 13, 14, 18). Deux enfants, par contre ont présenté des taux élevés : 260 mg (obs. 4), 135 mg (obs. 16). Les contrôles demandés 1 ou 2 jours plus tard sont revenus normaux.

L'azotémie est normale au moment des tremblements, alors qu'elle est souvent basse à la phase aiguë du kwashiorkor.

d) L'exploration hépatique : La ponction biopsique de cet organe montre qu'il a déjà récupéré un aspect histologique normal (obs. 12, 14, 15). Cependant un de nos malades (obs. 19) précisément celui que nous avons déjà signalé comme porteur de petits oedèmes aux pieds au début des tremblements, présente encore une "stéatose hépatique importante".

L'exploration biologique du foie (tests de flocculation, cholestérol, transaminases, taux de prothrombine) est sensiblement normale, les discrètes perturbations persistant chez certains enfants sont habituelles au décours du kwashiorkor.

e) L'hémogramme : L'anémie est constante dans le "Syndrome des tremblements". Le chiffre des globules rouges est entre 2 et 3 millions par mm^3 . Il s'agit soit de la persistance d'une anémie existant depuis l'entrée, soit d'une anémie apparue en même temps que les tremblements. Elle est parfois intense et l'on a dû transfuser certains de ces enfants (obs. 15, 17, 25). Cette anémie hypochrome disparaît plus vite que le tremblement. Elle s'accompagne d'un faible taux de réticulocytes.

Les globules blancs sont légèrement augmentés chez certains, mais à des taux plus faibles qu'à l'entrée : la moyenne est de 10. 000. Les plaquettes sont normales.

Le fer sérique se trouve à des taux très bas : il est de 36 microgrammes pour 100 ml dans les obs. 11 et 19 ; il en est de même de l'acide folique : 26, 1 micromicrogrammes par millilitre (obs. 19). Le taux d'hémoglobine obtenu chez 10 "trembleurs" est en moyenne de 6 à 7 g.

En dehors de l'anémie, il faut noter l'accélération de la vitesse de sédimentation, pendant les tremblements. Nous donnons quelques résultats :

		1ère heure	2ème heure
Observation	3	148 mm	152 mm
Observation	21	140	160
Observation	22	132	137
Observation	24	87	117

Cependant elle est subnormale dans l'observation (n° 25) : 18 et 34 mm

Le médullogramme pratiqué chez 6 malades (obs. n°s 11, 14, 19, 21, 22, 25) montre diverses anomalies sur lesquelles nous reviendrons dans le chapitre des discussions étiopathogéniques.

Ces anomalies de l'hémogramme n'ont rien de particulier, puisqu'elles se rencontrent aussi chez nos kwashiorkors sans tremblement à la période de récupération. La survenue d'une anémie pendant le traitement du kwashiorkor est connue et signalée dans de nombreux pays.

f) Le liquide céphalo-rachidien : La ponction lombaire est devenue un examen de routine au début des tremblements. Son étude cytologique **et** chimique n'a jamais montré d'anomalie. Son étude immunologique (obs. 14, 15, 16) est également normale.

II. - ELECTROENCEPHALOGRAMME (EEG)

ANALYSE

Cinquante tracés ont été effectués chez 22 malades atteints de tremblements qui ont eu un ou plusieurs enregistrements électroencéphalographiques, le premier se situant dans un délai de 1 à 10 jours après le début des tremblements, à l'exception de 2 cas : l'obs. 8 (1er tracé au 24ème jour) et l'obs. 11 (1er tracé au 40ème jour). Par ailleurs, 7 tracés témoins ont été effectués à la même période de récupération chez des sujets ne tremblant pas.

Les enregistrements ont été effectués en dérivation bipolaire à 21 électrodes ou 15 électrodes suivant l'âge de l'enfant, montages longitudinaux et transverses (Appareil ALVAR REEGA XV).

Il n'a pas été effectué d'activation par la stimulation lumineuse intermittente (S.L.I.)

1 - L'analyse des 7 tracés témoins (tableau 10) effectués à une période comparable à celle des sujets "trembleurs" avec disparition des oedèmes, des signes cutanés et normalisation de la protidémie montre :

- 2 tracés normaux (obs. C et D)

- 2 tracés réagissant à l'ouverture des yeux, avec

ELECTROENCEPHALOGRAMME

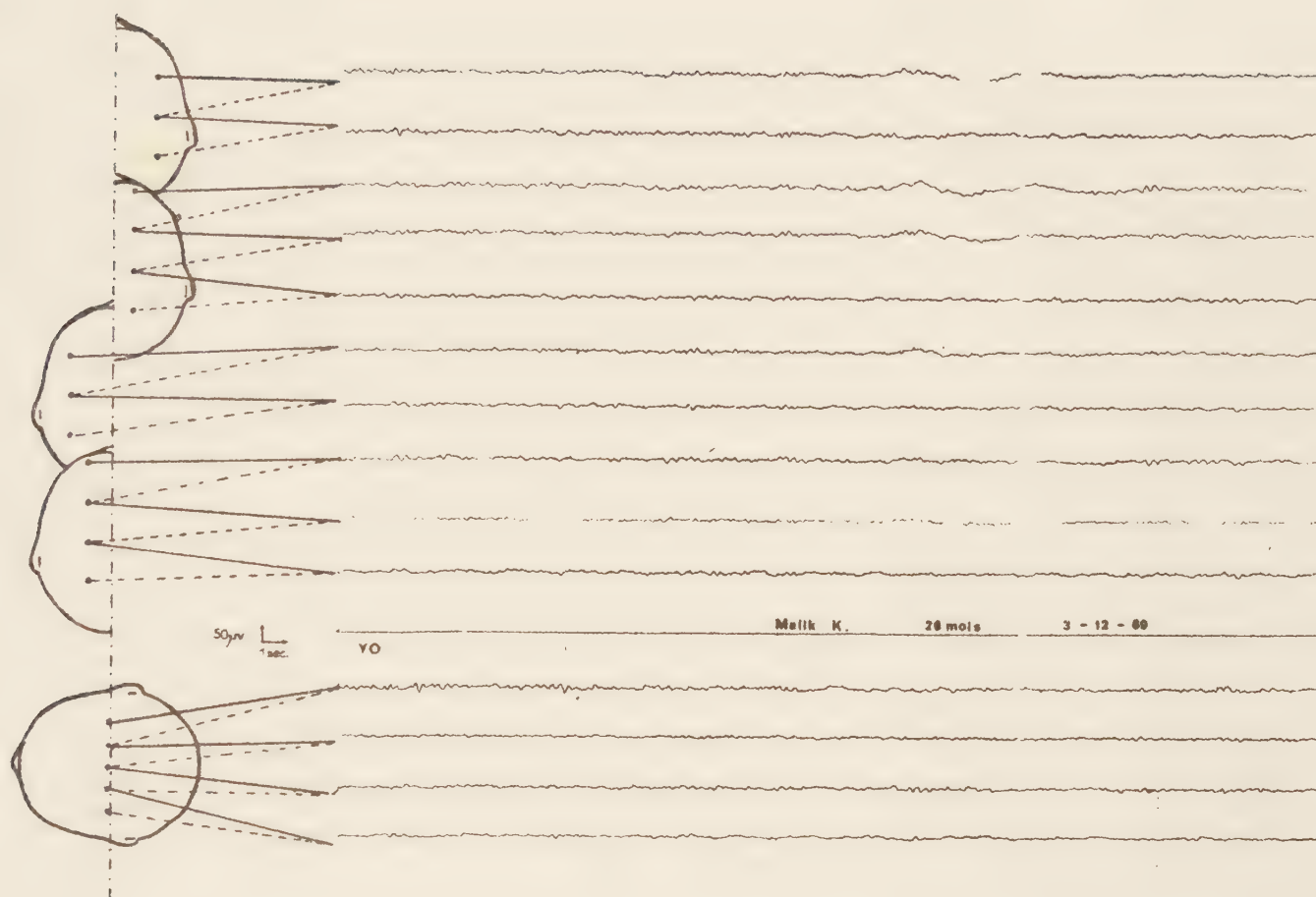


FIG. 7

EEG PENDANT LE TREMBLEMENT

OBS. n° 75 : TRACE LENT, MONOMORPHE

ELECTROENCEPHALOGRAMME

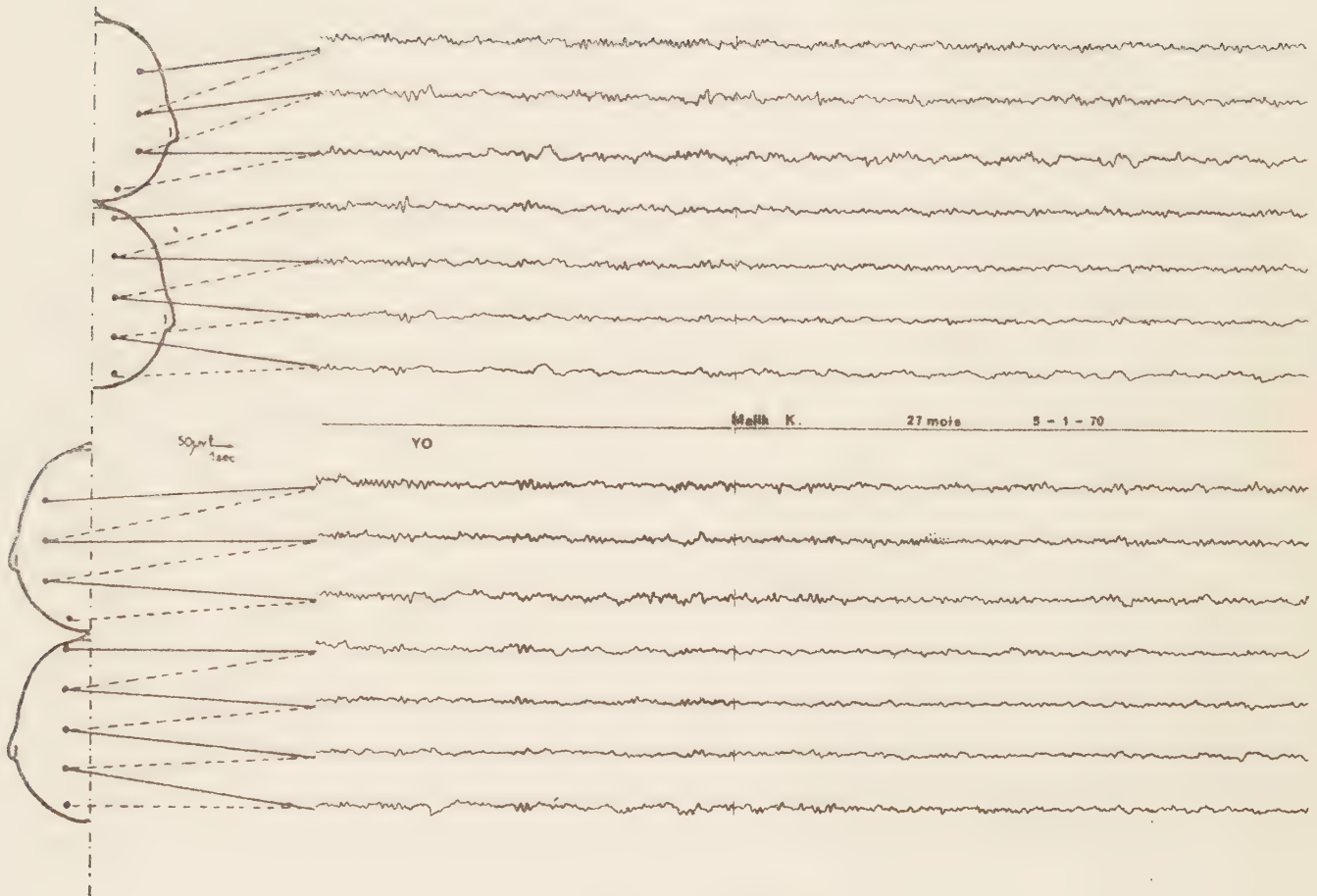


FIG. 7 (b1b)

OBS. n° 15 : EEG DE CONTROLE
AU 33^e JOUR, TRACÉ NORMAL

ELECTROENCEPHALOGRAMME

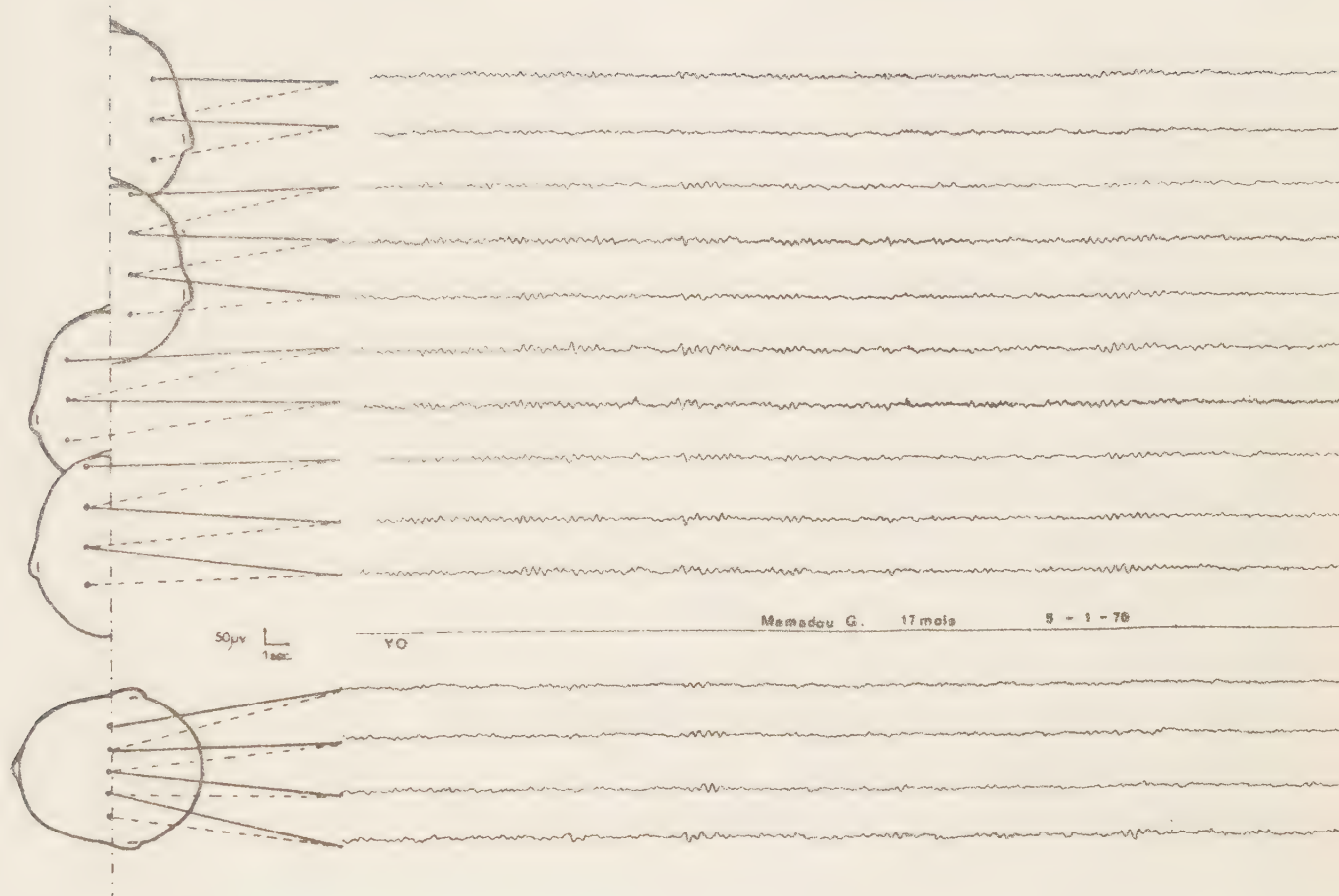


FIG. 8

OBS. n° 17 : EEG PENDANT LE TREMBLEMENT
TRACE LENT, MONOMORPHE, NON REACTIF

ELECTROENCEPHALOGRAMME

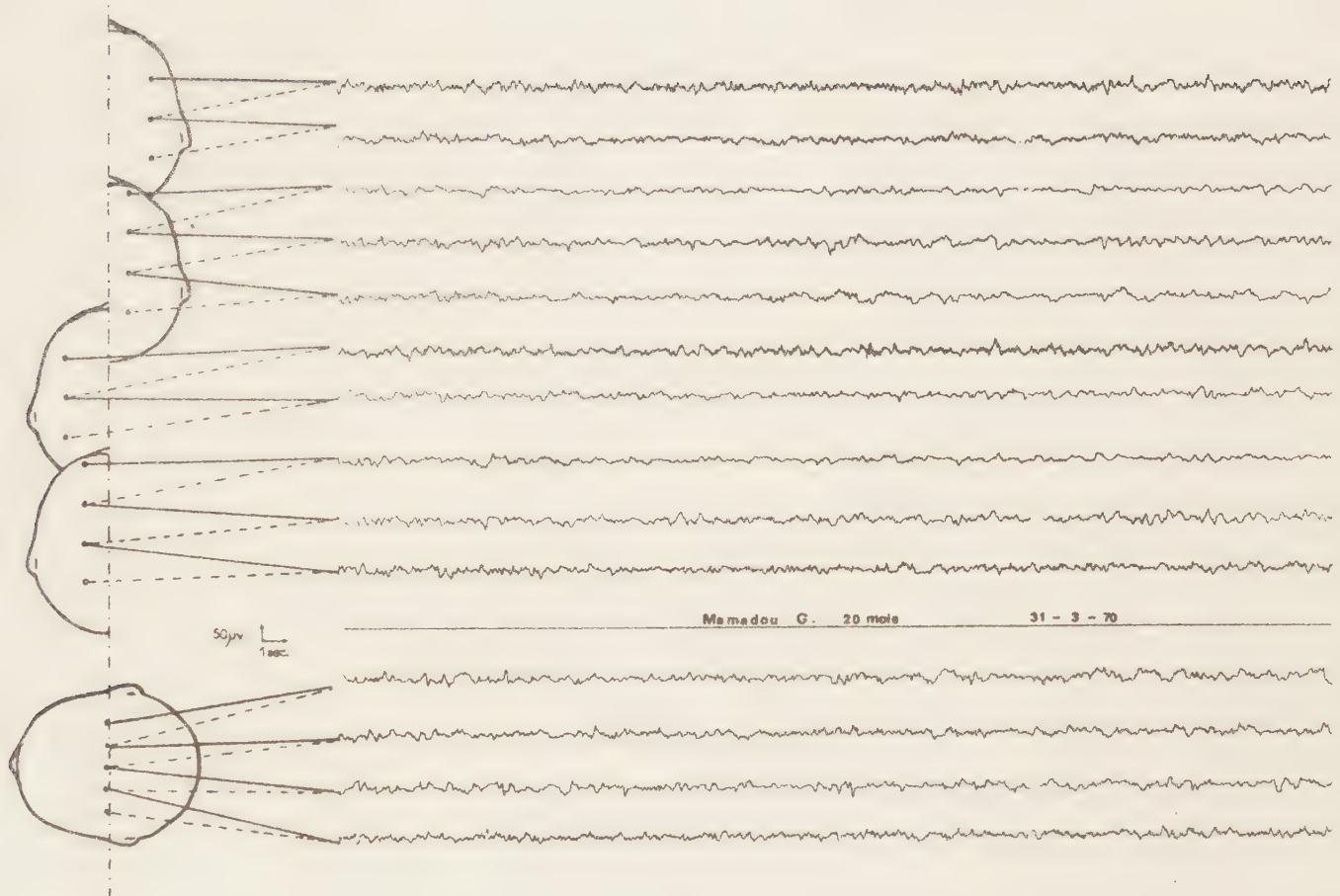


FIG. 8 (bis)

EEG DE CONTROLE

OBS. n° 17 : AU 3^e MOIS, TRACE NORMAL

ELECTROENCEPHALOGRAMME

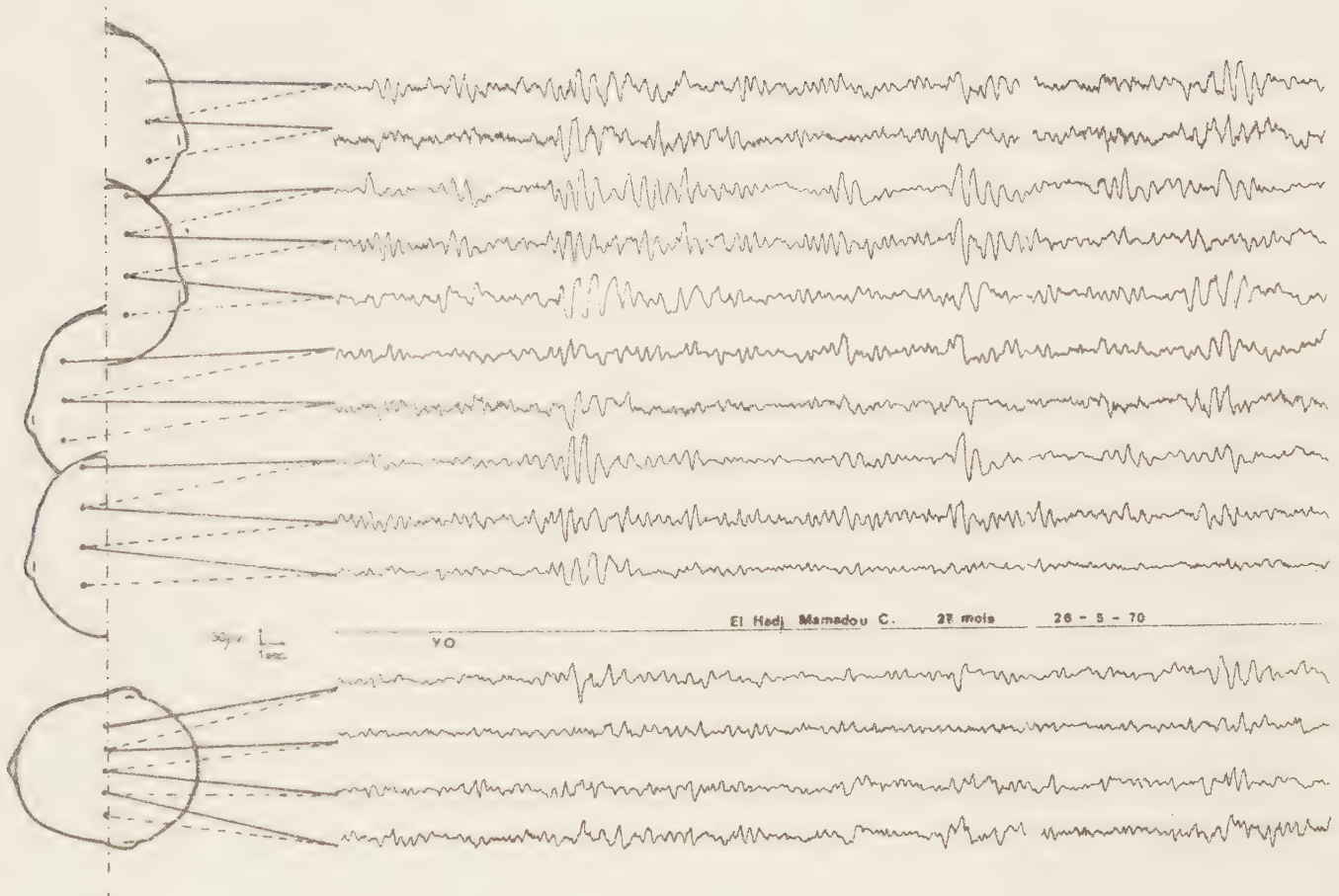


FIG. 9

EEG PENDANT LE TREMBLEMENT

OBS. n° 20 : BOUFFEES LENTES, HYPERSYNCHRONES,
AU 9^e JOUR DU TREMBLEMENT.

ELECTROENCEPHALOGRAMME

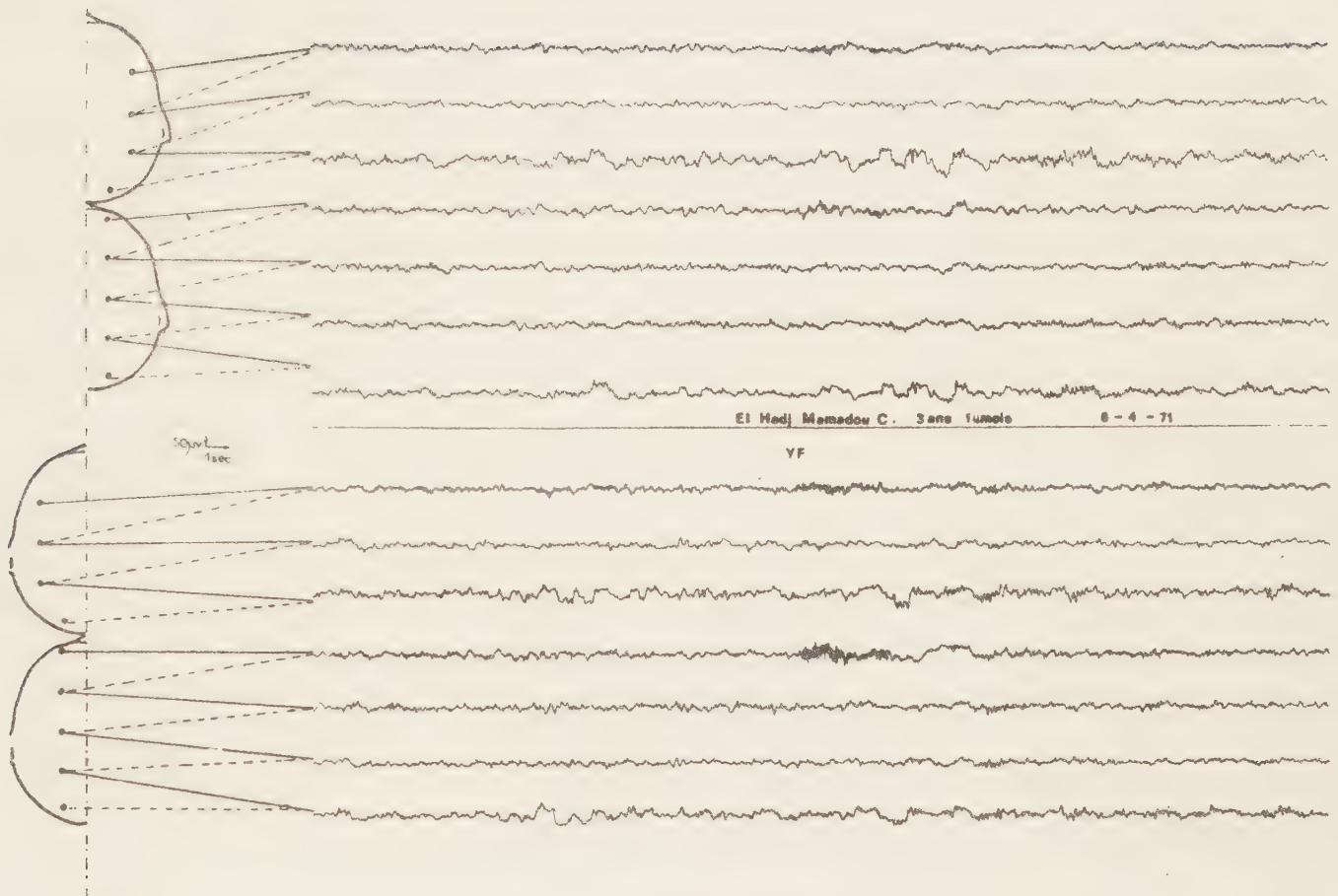


FIG. 9 (bis)

EEG DE CONTROLE

OBS. n° 20 : DIX MOIS APRES LA GUERISON
CLINIQUE, ABSENCE DE SEQUELLES ELECTRIQUES.

ELECTROENCEPHALOGRAMME

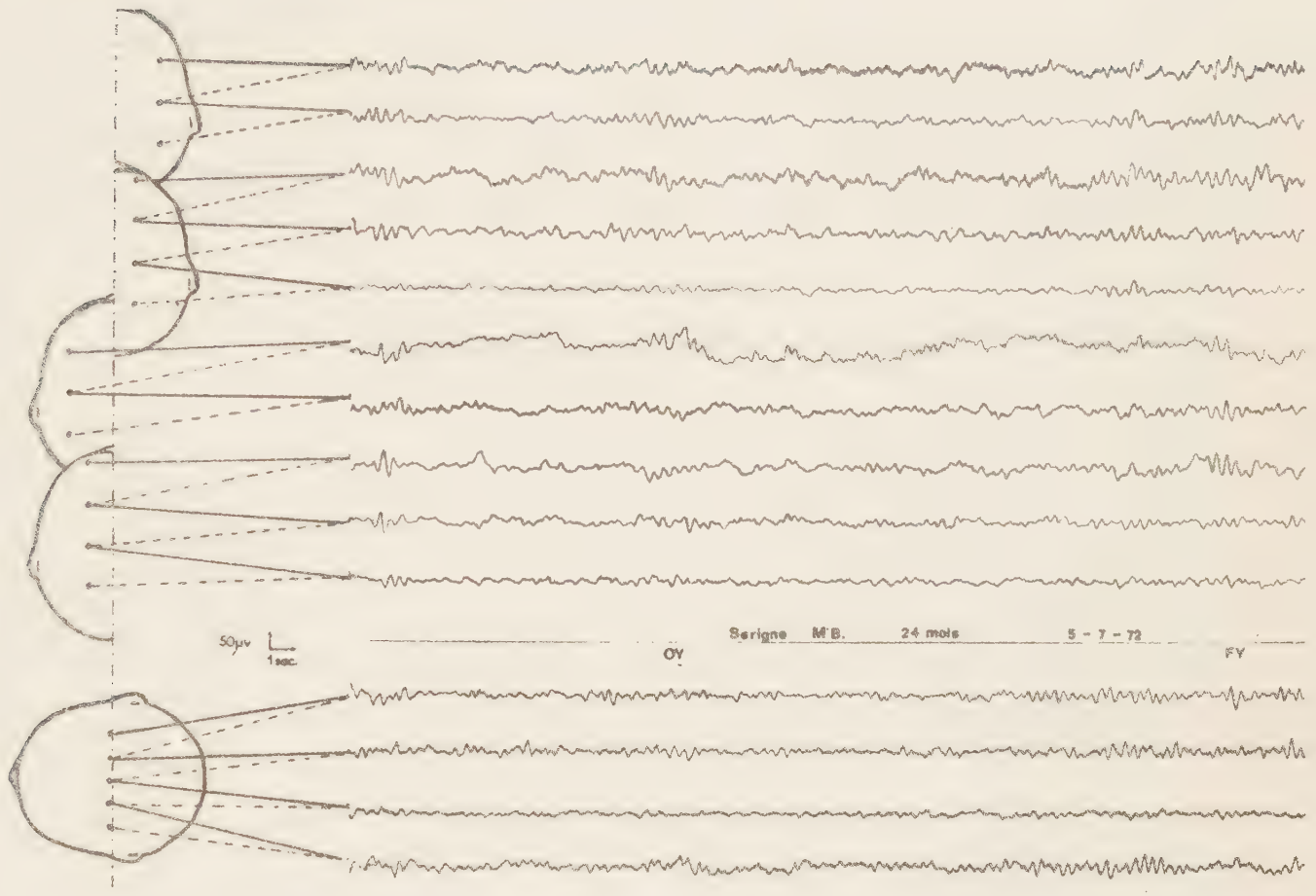


FIG. 10

EEG CHEZ UN KWASHIORKOR TEMOIN, A LA PERIODE
DE RECUPERATION.

On retrouve parfois le même aspect lent et
monomorphe que chez les "trembleurs".

de nombreuses bouffées lentes amples et bisynchrones à 3-4 c/s pour l'un, et 4 c/s pour l'autre (obs. B et F, tableau 10, page 101).

- 3 tracés montrant un aspect beaucoup plus monomorphe avec des rythmes à 4-5 c/s assez amples (fig.), la réactivité de ces tracés est variable. (tableau 10, page 101) Obs. A, E, G.

2 - L'analyse des 22 tracés des sujets trembleurs est la suivante (tableau 9, page 98).

a) - Deux tracés, enregistrés peu de temps après des crises comitiales généralisées (obs. 4) et focalisées avec généralisation secondaire (obs. 7) présentaient des anomalies lentes delta polymorphes diffuses prédominant sur un hémisphère. Ils évoquaient des tracés post-critiques. Ces deux malades ont présenté par la suite des crises d'épilepsie dont les relations avec le kwashiorkor ne peuvent pas évidemment être affirmées.

Ces deux tracés, très particuliers seront écartés de l'analyse d'ensemble.

b) - Parmi les 20 tracés restants on relève :

- 3 tracés normaux (aux 6^e, 8^e et 8^e jour après début du tremblement) : obs. 1, 10 et 12, tableau 9.

- 1 tracé présentant une maturité excessive, avec à l'âge de 30 mois un rythme de fond très abondant à 9-10c/s, de bonne réactivité, associé à quelques bouffées thêta temporales à 5-6 c/s. (obs. 5).

- 5 tracés étaient caractérisés par la présence de nombreuses bouffées lentes monomorphes amples et bisynchrones (fig. 9) (obs. 2, 8, 13, 20, 21). Leur fréquence se situe au voisinage de 4 à 5 c/s rarement au dessous de 4 (obs. 8). Dans 1 cas (obs. 20) les bouffées étaient asymétriques

Ces tracés en général, réagissaient à l'ouverture des yeux.

- La majorité des tracés (11 cas) soit plus de la moitié, présentait un aspect, qui paraît être une accentuation des aspects décrits précédemment.

Ils sont d'allure très monomorphe (fig. 7 et 8) faits d'éléments variant de 3,5 à 5 c/s d'amplitude moyenne. La moitié d'entre eux ne réagissait pas à l'ouverture des yeux.

Dans deux cas (obs. 24 et 25) il existait une certaine asymétrie de l'électrogénèse entre les deux hémisphères (qui disparut d'ailleurs dans l'obs. 25).

c) - L'évolution à court terme (1 à 4 mois) qui a pu être étudiée chez 13 malades sur les 20 retenus a montré que les tracés se normalisaient souvent en quelques semaines (fig. 7 bis) quelquefois avec un retard par rapport à l'arrêt du tremblement. Parfois le premier tracé est moins perturbé que le second qui se révélera plus caractéristique (obs. 21 et 25).

Quelques tracés effectués à long terme : 10 mois (obs. 16 et 20), 18 mois (obs. 22), 2 ans (obs. 13), 7 ans (obs. 5) ont montré l'absence de séquelles (fig. 9 bis).

COMMENTAIRES

1) - La majorité des tracés de la phase de récupération de kwashiorkor s'accompagnant de tremblement paraissent donc avoir un aspect assez caractéristique.

Il s'agit d'un trouble global de l'électrogénèse apparaissant dans les $3/4$ des cas caractérisés par un ralentissement global des rythmes survenant en bouffées ($1/4$ des cas) ou le plus souvent de façon continue (la moitié des cas), donnant un tracé très monomorphe dont la réactivité est alors très atténuée.

Une asymétrie de l'électrogénèse est rarement notée.

Il n'a jamais été observé d'anomalies irritatives.

La normalisation des tracés s'effectue en quelques semaines, plus ou moins parallèle à l'évolution du tremblement.

Il faut noter cependant qu'il peut exister un certain décalage semble-t-il entre les signes cliniques et les signes électriques, ces derniers pouvant être de survenue et de disparition plus tardive que le tremblement.

En fait, la comparaison avec les tracés témoins montre qu'il existe également chez ces derniers des anomalies qui ne diffèrent pas sensiblement de celles des sujets atteints de tremblements, puisque l'on y trouve dans des proportions voisines (bien que sans valeur statistique) des tracés normaux, des bouffées hypersynchrones et des tracés lents monomorphes de réactivité variable.

Il semble donc que les anomalies rencontrées sont dans cet échantillon de malades assez évocatrices de la période de récupération du kwashiorkor que celle-ci soit accompagnée ou non de tremblements.

Des échantillons beaucoup plus importants de sujets "trembleurs" ou non à la phase de récupération de la maladie devront être examinés pour affirmer une différence éventuelle entre les tracés, qui répétons-le, n'apparaît pas sur un échantillon réduit. KAHN (92) qui a pratiqué 2 E.E.G. chez des nourrissons "trembleurs" signale lui aussi l'absence d'anomalies caractéristiques.

2) - Les signes E.E.G. du kwashiorkor à la période aiguë, avec oedème, troubles cutanés et hypoprotidémie sont connus.:

- Altérations localisées dans 36% des cas, en particulier temporales (NELSON) et apparaissant surtout au cours du sommeil (126).

- Importantes altérations avec dysrythmie delta de 1 à 3 c/s dans 7 cas sur 25 d'évolution fatale mais par contre tracés normaux dans les cas bénins (ENGEL).(55).

- Diminution du voltage et de la fréquence des rythmes cérébraux, absence de réponse à la S.L.I., absence d'apparition des rythmes rapides caractéristiques du sommeil (SARROUY).(147).

A la phase de récupération, ENGEL (55) trouve des EEG dans les limites de la normale et pense que l'E.E.G. est normalisé lorsque oedème et lésions cutanées ont disparu.

Par contre NELSON (126), s'il observe une augmentation de la fréquence dominante note qu'elle demeure inférieure après guérison à celle d'un lot témoin ; la réponse à la S.L.I. est également augmentée. Il pose le problème du rôle du kwashiorkor sur le développement futur des rythmes cérébraux de l'enfant.

SARROUY (147) note que les anomalies disparaissent à la période de guérison mais qu'elles peuvent parfois persister trois mois après la guérison clinique et biologique.

Au total, il existe chez les enfants trembleurs à la période de récupération du kwashiorkor des anomalies E.E.G. dans la grande majorité des cas ; ces anomalies assez remarquables sont caractérisées par un ralentissement général des rythmes avec hypersynchronisation ou plus souvent aspect très monomorphe du tracé dont la réactivité est alors variable.

Ces aspects ne paraissent pas cependant significativement différents de ceux des autres sujets à la phase de récupération et qui ne tremblent pas.

L'évolution de l'E.E.G. des sujets trembleurs quand elle a pu être suivie a toujours été favorable et rien ne permet de dire que la maturation de l'électrogénèse chez ces enfants est perturbée ou retardée.

Le cas des deux enfants (obs. 4 et 7) qui ont convulsé durant le premier jour des tremblements et dont les E.E.G. continuent de présenter diverses anomalies, n'a pas été considéré dans cette étude. Ces deux cas particuliers soulèvent le problème des relations entre convulsions et tremblements. Il est probable ici que les deux soient dûs à la même cause, ce qui souligne la gravité de certaines formes du syndrome de récupération.

"Le tremblement forme, en quelque sorte, le pont entre la région des convulsions et celle des paralysies", avait écrit un vieil auteur*, mais leurs signes E.E.G. respectifs n'ont rien de commun.

* ROMBERG (Berlin, 1581) cité par FERNET dans sa thèse d'Agrégation, "Des tremblements".

Obs. N°	Age (mois)	Dates des Tracés p. r. au Tremblement	Rythme de base	Réacti-vité	Caractéristiques principales	Evolution
1 D. n° 2326/A Macoumba D.	25 m	6e j	6-7	R +	Tracé normal	
2 D. n° 1062/B Jean-Marie D.	22 m	7e j	4	R +	Bouffées lentes bysynchrones monomorphes	
3 D. n° 1153/B Fatou G.	24 m	7e j 60e j	4	R -	Tracé lent mono- morphes actives vités Δ Temp. occ. 2,5-3 C/5	normal au 60 e j
4 D. n° 1195/B Babacar F. **	18 m	5e j <u>7 ans</u>	4 - 5	R ?	Tracé post-critique avec souffrance hémisphérique D.	signes de souffrance initia- tive gauche Epileptique à 7 ans
5 D. n° 190/C Malick D.	30 m	8e j 72e j <u>7 ans</u>	9 - 10	R +	Tracé de type adulte	normal à l'âge de 7 ans
6 D. n° 335/C Moussa M.	24 m	9e j	3,5	R +	Tracé lent mono- morphes	
7 D. n° 652/C Mamadou F. **	25 m	1er j <u>5 ans</u>	1-1,5	R -	Tracé post-criti- que avec souffrance diffuse à max. droi- te	signes de souffrance hémis- phérique G. Epilep- tique à l'âge de 7 ans

TABLEAU N° 9

** les Sujets éliminés

Obs. N°	Age (mois)	Dates des Tracés p. r. au Tremblement	Rythme de base	Réacti- vité	Caractéristiques principales	Evolution
8	D. n° 2106/C Marième G.	32 m	24e j	3, 5-4, 5	R + Bouffées lentes bisynchrones monomorphes	
10	D. n° 1131/D Patric M.	28 m	8e j	8	R ? Tracé normal	
11	D. n° 1665/D Kékouta T.	24 m	40 e j	3, 5	R ? Tracé lent mo- nomorphe	
12	D. n° 764/E Amadou D.	24 m	8e j	5-6	R ? Tracé normal	
13	D. n° 1645/E Modou D.	30 m	4e j <u>2 ans</u>	4, 5	R ? Bouffées lentes bisynchrones monomorphes	normal
14	D. n° 336/F Aly F.	25 m	3e j 10e j 32e j	5, 5	R + Tracé lent monomorphe	normal au 32e j
15	D. n° 1891/F Malik K.	26 m	5e j 20e j 33e j	3 - 4	R + Tracé lent monomorphe	normal au 32e j
16	D. n° 1967/F Sémou N'D.	24 m	10e j 18e j 20e j 30e 34e 60e 300e	5	R - Tracé lent monomorphe	amélioration au 60e j normal 10 mois + tard

TABLEAU N° 9 (Suite)

EEG PENDANT ET APRES LES TREMBLEMENTS

Obs. N°	Age (mois)	Dates des Tracés p. r. au Tremblement	Rythme de base	Réacti- vité	Caractéristiques principales	Evolution
17	D. n°1983/F Mamadou G.	17 m 8e j - 105 e j	4,5	R -	Tracé lent monomorphe	normal au 105e jour
19	D. n° 84/G Ignace B.	14 m 1er j 20ej 128e j	2-4	R ?	Tracé lent monomorphe	normal au 128e j
20	D. n° 596/G El Hadj M. C.	27 m 9e j 16e j 10 mois	4-5	R -	Bouffées lentes bisyndrones monomorphes asymétriques	normal 10 mois + tard
21	D. n° 866/G Issa C.	27 m 5e j 12e j 38e j	4-5	R +	Bouffées lentes bisyndrones monomorphes * (12e)	
22	D. n° 1199/G Alioune H.	19 m 4e j 39e j 95e j + 1 an 1/2	5	R +	Tracé lent monomorphe	nomal au 95e j et 1 an 1/2 + tard
24	D. n°2062/G M'Bène N'G.	20 m 7e j 30e j 34e j	4	R ?	Tracé lent monomorphe asy- métrique	normal au 34e j
25	D. n° 2072/G Clément C.	28 m 1er j 18e j	4,5	R -	Tracé lent * monomorphe (20e j)	amélioré au 18e j

* 1er tracé normal

TABLEAU N° 9 (Fin)
EEG PENDANT ET APRÈS LES TREMBLEMENTS.

Obs. N°	Age (mois)	Rythme de base	Réacti- vité	Caractéristiques principales
A	Papa M. N. 21 m	5	R +	Tracé lent monomorphe
B	Nadia D. 15 m	3 - 4	R +	Bouffées bisynchrones monomorphes
C	Astou N. 24 m	6 - 7	R ?	Tracé normal
D	Cheich T. F. 48 m	8 - 9	R +	Tracé normal
E	Serigne M'B. 24m	4 - 5	R -	Tracé lent monomorphe + qq. bouffées à 2/3 ds
F	Sokoma T. 24 m	4	R +	Bouffées bisynchrones lentes
G	Mamadou D. 18 m	4 - 5	R ?	Tracé lent monomorphe

TABLEAU N° 10

EKG CHEZ DES KWASHIORKORS TEMOINS
A LA PERIODE DE RECUPERATION

III - ELECTROMYOGRAPHIE (E.M.G.)

Une étude électromyographique (EMG) du tremblement a pu être effectuée chez 5 nourrissons*. Un EMG global des muscles agonistes et antagonistes des différents segments des membres a été pratiqué dans tous les cas. Les électrodes utilisés sont des cupules d'argent ("Capsule" Alvar) enduites d'une pâte conductrice et collées à la surface de la peau. Les potentiels d'action musculaires sont amplifiés et enregistrés sur un électroencéphalographe "Alvar Reega" à 10 dérivations.

Quatre fois (EMG n° 1, 2, 3 et 4) l'E.M.G. global a été complété par un E.M.G. élémentaire par puncture des muscles intéressés, à l'aide d'une aiguille coaxiale de type "aiguille de Bronk". Les phénomènes ainsi recueillis sont amplifiés par les éléments d'un oscillographe cathodique "Tétronix" à deux canaux et enregistrés sur film à l'aide d'une caméra.

L'examen a toujours eu lieu à l'état de veille. L'absence d'enregistrement polygraphique de sommeil ne nous permet donc pas de préciser l'évolution du tremblement en fonction des différents stades et types de sommeil.

* Il s'agit des observations n°s 24 et 25 et de trois autres cas plus récents qui ne sont pas compris dans notre matériel d'étude

Le tableau n° 11 résume les résultats obtenus. Nous en préciserons chacun des éléments séméiologiques.

Les conditions d'apparition. Le tremblement existait toujours au repos. Toutefois, chez deux au moins des enfants, il a persisté au cours du maintien des attitudes (EMG n° 2 et 3). Chez l'un deux, examiné alors que le tremblement avait déjà tendance à s'estomper, la prise d'une nouvelle attitude provoquait une augmentation du tremblement.

La fréquence. Chez aucun des enfants examinés, la fréquence n'était régulière. On considérera donc la fréquence moyenne, autour de laquelle se produisent les oscillations. Celles-ci varient de 5 cycles par seconde (c/s) à 10 c/s selon les individus.

N'ayant pu pratiquer des E.M.G. successifs au cours du tremblement, il ne nous est pas possible actuellement de préciser les variations éventuelles de cette fréquence chez le même sujet pendant l'évolution des tremblements.

Régularité. Une caractéristique essentielle du tremblement du kwashiorkor est son irrégularité en rythme et en amplitude chez un même sujet. L'EMG confirme entièrement l'impression clinique.

Siège. Au moment où ces enfants ont subi l'EMG, la prédominance est soit distale (3 cas) soit proximale (2 cas) : c'est tantôt aux fléchisseurs, tantôt aux extenseurs que siégeait l'amplitude maxima.

Numéro des tracés	NOM	AGE (mois)	FREQUENCE moyenne C/S	SIÈGE prédominant	TYPE	REGULARITE Rythme	AMPLITUDE Amplitude	CHRONOLOGIE AGONISTES-ANTA- GONISTES
1	N'Gom M. Obs. n° 24	20	7	distal Membre sup.	Repos	-	-	synchrones
2	Clément C. obs. n° 25	28	6	Proximal membre inf.	Repos attitude	-	-	Agonistes (uniquement)
3	Abdou D.	18	5 - 6	distal membre sup.	Repos attitude	-	-	synchrones
4	Abdoulaye D.	19	7,5	distal membre sup.	Repos	-	-	± synchrones : décalage de 20 millisecondes
5	Malick N'D.	20	8 - 10	Proximal membre sup.	Repos	-	-	synchrones ou agonistes seuls

TABLEAU N° 11

EMG AU COURS DES TREMBLEMENTS
DU KWASHIORKOR

Chronologie

Le tremblement du kwashiorkor ne s'accompagne presque jamais comme dans les tremblements habituels de contractions alternatives des muscles agonistes et antagonistes. Au contraire dans la majorité des cas, il s'agit d'une contraction synchrone des agonistes et des antagonistes. Chez un malade (tracé n° 2) et de façon inconstante chez un autre malade (tracé n° 5), seule la contraction des agonistes a été enregistrée. Enfin un seul tracé (tracé n° 4) se distingue par la présence d'un léger décalage de l'ordre de 20 millisecondes entre les contractions des agonistes et celles des antagonistes.

Conclusion

Le caractère EMG le plus fondamental et le plus stable du tremblement de la phase de récupération du kwashiorkor, est donc sa survenue au repos. C'est donc au tremblement parkinsonien, habituellement considéré comme le plus représentatif des tremblements de repos, que nous devons le comparer (fig. n° 13) (tableau n° 12). La persistance au cours du maintien de l'attitude ne saurait l'en différencier, car ce phénomène n'est pas rare au cours de la maladie de PARKINSON (162).

Par contre, nous remarquerons :

- que sa fréquence aurait tendance à être à la limite supérieure du tremblement parkinsonien, voire nettement au-dessus
- qu'alors que ce dernier est régulier dans 70% des cas, les intervalles entre deux contractions sont, dans le tremblement

du kwashiorkor, extrêmement variables (fig. n^{os} 11 et 12), allant du simple au triple.

- que la contraction alternative des muscles agonistes et antagonistes n'est jamais observée. Mais le faible nombre de cas analysés ne permet pas de tirer des conclusions formelles à ce sujet.

POLYGRAPHIE

DIA... 18 MOIS

KW

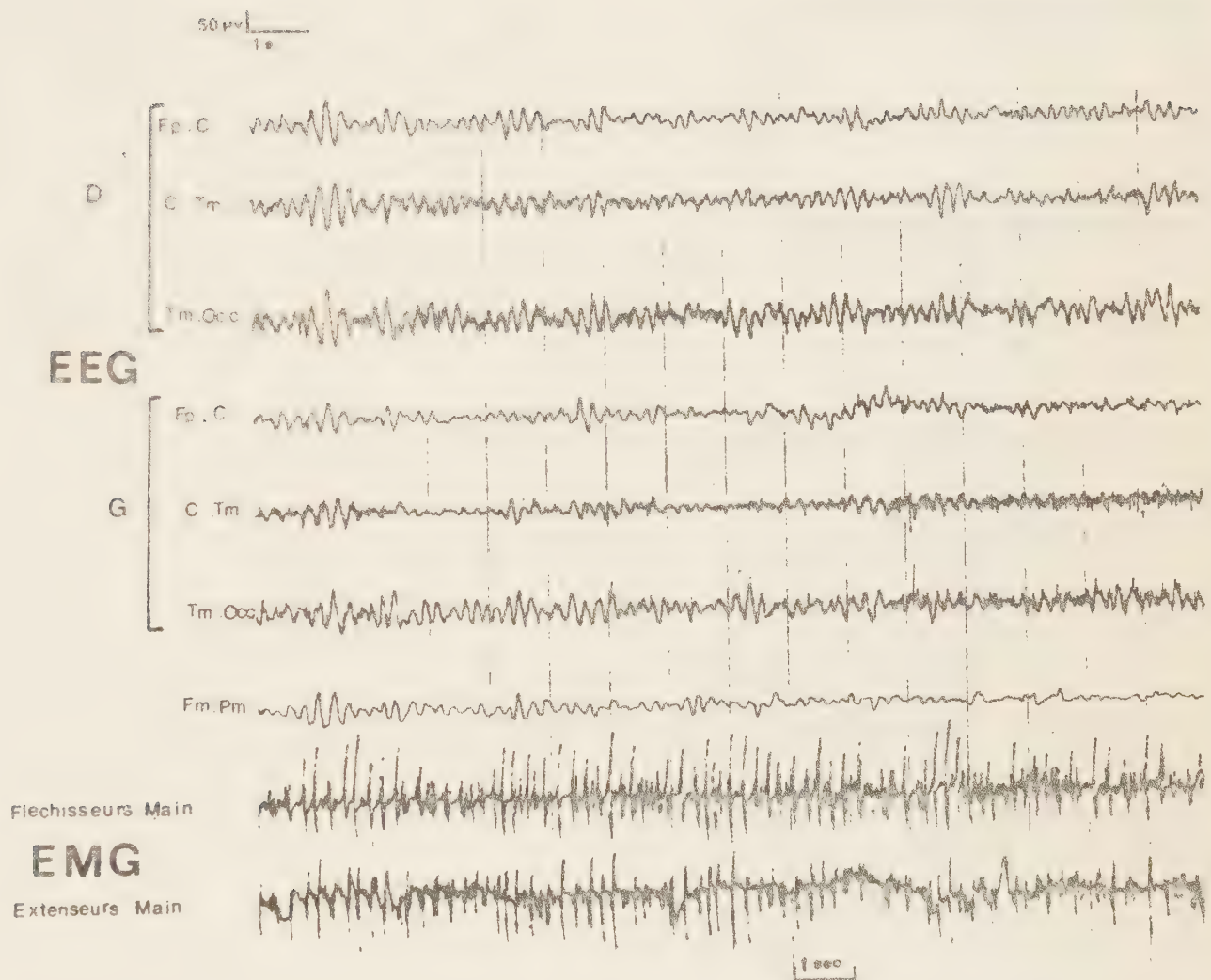


FIG. 11

EEG : ASPECT LENT, MONOMORPHE

EMG : TREMBLEMENT A 5 - 6 CYCLES/SECONDE,
IRREGULIER EN FREQUENCE ET EN AMPLITUDE.

DIA... 18 MOIS

KW

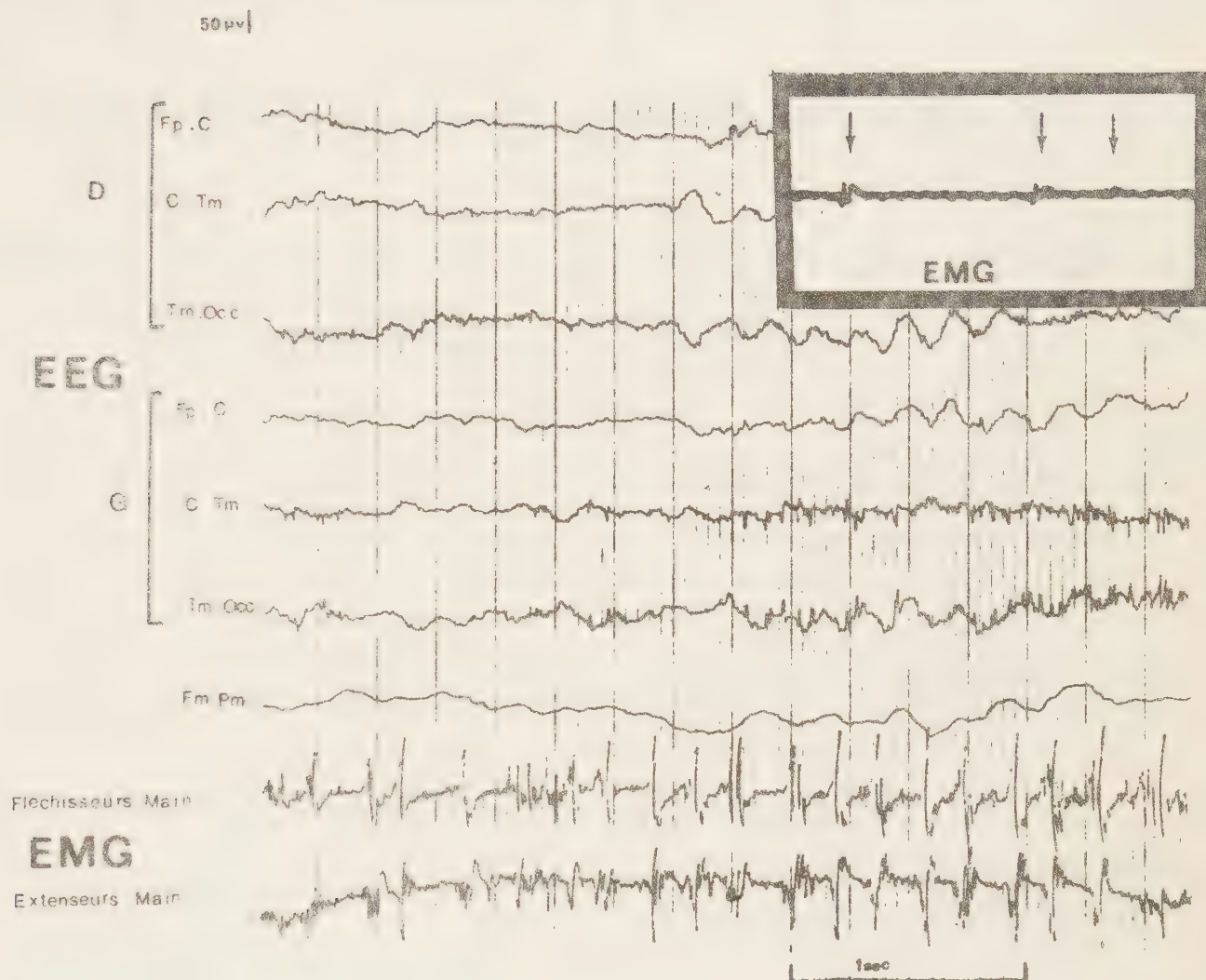


FIG. 12

MEME MALADE QUE FIGURE 11 (détail)
 CONTRACTIONS SYNCHRONES DES MUSCLES
 AGONISTES ET ANTAGONISTES.

EN ENCART (en haut, à droite) : DETAIL EMG
 (1er interosseux dorsal)

Les flèches indiquent l'irrégularité en fréquence
 des contractions.

ELECTROMYOGRAMME (Témoir)

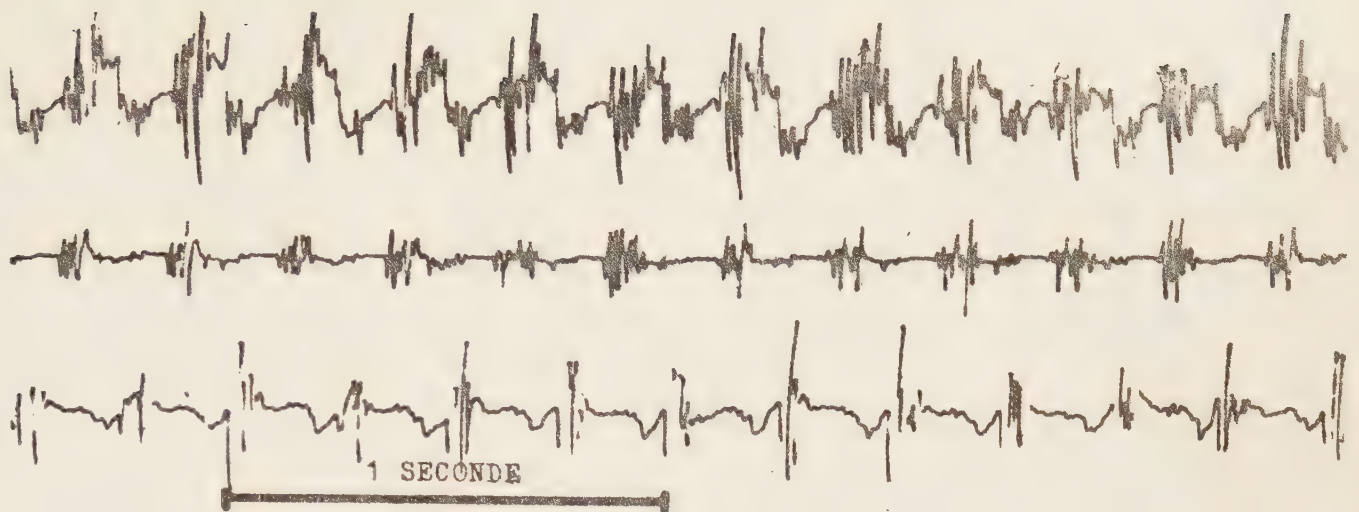


FIG. 13

EMG DANS LA MALADIE DE PARKINSON CHEZ UN HOMME DE 60 ANS

Le court Péronier latéral droit (en haut) et le long Péronier latéral droit (au milieu) sont des muscles agonistes : noter leur synchronisme.

Le jumeau interne droit est antagoniste des 2 précédents : noter l'asynchronisme de ses contractions par rapport à ceux-ci.

	Siège	Fréquence	Type	Régularité	Chronologie agonis-
				Rythme:Ampli:	tes/antagonistes
				tude	
Premblement Parkinsonien	Extrémités distales	5 à 6 c/s	Repos 70%	+ +	Contractions alternatives
Tremblement du kwashiorkor	Proximal et/ou distal	5 à 10 c/s	Repos+++ et attitude	- -	Contractions synchrones ou contraction isolée d'un seul muscle

TABEAU N°

Etude comparative Tremblement Parkinsonien et tremblement du kwashiorkor

IV - ELECTROCARDIOGRAMME

Il est difficile d'obtenir un bon électrocardiogramme (ECG) pendant la phase aiguë des tremblements. Le tracé est fortement perturbé par les secousses musculaires. Nous avons eu parfois recours aux somnifères.

Sept "trembleurs" ont pu avoir des tracés corrects, à différents stades de l'évolution du syndrome. Au total, 12 tracés ont été analysés. A cela s'ajoute les tracés de 3 enfants "trembleurs" récents qui ne sont pas compris dans l'échantillon retenu pour ce travail. Dans l'ensemble, on note :

a) un rythme régulier, sinusal.

b) une tachycardie constante (168-190 battements par minute). Un seul malade (obs. 12) n'a pas présenté cet éréthisme cardiaque : son rythme est resté relativement lent, à 84 par minute.

c) des troubles de la repolarisation, traduits par diverses anomalies de l'onde T. Dans un cas (obs. 9), il s'agit d'une onde T plate en D₁ et négative dans les précordiales jusqu'en V₅ et V₆. Ce malade est âgé de 11 mois. Il n'a pas été possible, après sa sortie de l'hôpital, de le retrouver pour des ECG de contrôle.

d) un axe modérément gauche, compte tenu de l'âge de ces enfants (obs. 4) avec parfois une nette prédominance ventriculaire gauche (obs. 12 et 22) ; une hypertrophie biventriculaire modérée a été notée dans un seul cas (obs. 11).

e) un microvoltage n'a été constaté que chez 2 malades (obs. 9 et 24).

f) l'espace PR est souvent raccourci.

Une des particularités de l'ECG au cours des tremblements, c'est de s'accompagner de nombreuses anomalies morphologiques dont la signification exacte nous échappe. Les plus fréquentes portent sur les complexes rapides QRS (crochetage, élargissement de Q, notamment dans les dérivations standards). Les ondes T sont parfois très atypiques et peuvent faire évoquer divers troubles métaboliques, mais sans caractère formel.

Nous avons constaté une fois un raccourcissement important de la déflexion intrinsèque.

Un seul enfant a un tracé absolument normal (obs. 8).

On sait qu'à la phase aiguë du kwashiorkor, l'électrocardiogramme montre diverses anomalies. Outre la tachycardie sinusale et le microvoltage signalés par presque tous les auteurs, DRICOT (47) et HOUSIAUX (81) insistent sur la fréquence des anomalies de l'onde T et du complexe QRS, pouvant traduire un certain degré d'atteinte myocardique. A l'origine de ces perturbations, certains mettent l'accent sur la déplétion potassique (SMYTHE) (165), d'autres sur le déficit en acides aminés indispensables (157) (71), ou sur l'anémie. La bradycardie cependant n'est pas exceptionnelle, puisque rencontrée 4 fois sur 15 par GOPALAN (71).

Pour CADDELL (26) au NIGERIA, la tachycardie, la diminution de l'espace PR, l'inversion ou l'aplatissement de T dans les précordiales gauches et la diminution de l'espace PR sont des signes d'hypomagnésémie dans le kwashiorkor. Cet auteur soutient que l'administration de magnésium les fait disparaître beaucoup plus rapidement que le régime hyperprotidique.

Une publication récente (97) porte sur 30 enfants égyptiens atteints de kwashiorkor. En l'absence de déficit en potassium, en sodium ou en magnésium dans le sang (mais c'est plutôt la concentration cellulaire de ces ions qui, à notre avis, intervient ici) les auteurs mettent l'accent sur les anomalies suivantes : un bas voltage de P, de QRS et de T avec raccourcissement de l'espace PR et de la durée de QRS. Les auteurs concluent que les troubles ECG du kwashiorkor sont dûs à des causes complexes et associées, dont l'anémie, le déficit en vitamines du groupe B, ou en calcium et enfin le déficit en protéines.

Quoi qu'il en soit, toutes les anomalies ont tendance à disparaître à la période de récupération du kwashiorkor, mais certaines peuvent persister plus longtemps.

Pendant les tremblements, le petit nombre de tracés dont nous disposons ne nous permet pas, évidemment de conclure. En dehors de l'existence d'une tachycardie sinusale élevée, les autres anomalies rencontrées ne semblent pas avoir un profil caractéristique.

TROISIEME PARTIE (Suite)

A. - EFFORTS THERAPEUTIQUES P. 114

B. - PRONOSTIC LOINTAIN

I. - Croissance somatique P. 121

II. - Développement psychomoteur P. 126

A - EFFORTS THERAPEUTIQUES

Traitement symptomatique

Appelé d'urgence auprès d'un kwashiorkor chez qui des tremblements viennent d'être constatés (c'est souvent la nuit ou le matin de bonne heure que cela arrive), le premier réflexe d'un médecin non averti est de prescrire du diazépam (valium) ou du phénobarbital. La plupart de nos enfants "trembleurs" ont donc reçu une médication anti-convulsivante le ou les premiers jours.

Ces produits n'ont aucune efficacité réelle sur les tremblements, sauf par l'intermédiaire du sommeil qu'ils induisent généralement. D'autres produits récents, tel que le sulpiride (Dogmatil) pourtant réputé actif sur les tremblements (202), ne font pas exception.

Nous n'avons jamais essayé chez le nourrisson les anti-parkinsoniens classiques. Par ailleurs, la thiamine et la riboflavine (Béflavine) ont été employées à fortes doses chez 2 malades (obs. 19 et 22) sans succès.

Traitement à visée étiopathogénique

Le magnésium est le produit sur lequel nous avons fondé le plus d'espoir et que nous avons essayé avec différentes

modalités*.

Il est certain que le magnésium est d'une grande utilité dans le traitement du kwashiorkor (26) (84) mais il ne semble avoir aucune action sur les tremblements. Plusieurs enfants qui recevaient du magnésium dès leur admission à l'hôpital n'ont pas échappé aux tremblements (obs. 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Il en est de même du calcium (obs. 6, 11, 14, 22, 24). Le fer et la foldine, dont les taux sont habituellement effondrés dans le kwashiorkor, améliorent l'anémie mais nous n'avons pas trouvé de relation entre la réparation rapide de celle-ci et la durée du syndrome neurologique (obs. 13, 15, 20, 21). La vitamine B₁₂ ne joue aucun rôle étiopathogénique dans l'encéphalopathie du post-kwashiorkor.

D'autre part, nous nous sommes intéressés à la vitamine PP et à la vitamine B₆. La vitamine PP (Nicotamide) a été essayée (obs. 22) par référence à son action dans la maladie de Hartnup (101), qui présente beaucoup de signes communs avec le syndrome neurologique du post-kwashiorkor. Cette tentative n'a pas été concluante.

Quant à la vitamine B₆, de fortes doses seraient efficaces sur les tremblements parkinsoniens et certains autres mouvements

Nous remercions les lab. MILLOT d'avoir mis à notre disposition du MAGNEPASYL (lactate de magnésium) infantile.

anormaux selon certains auteurs (161). "Dans certains syndromes nerveux... où l'on peut supposer une fragilité du système extrapyramidal en particulier, la vitamine B₆ serait capable de compenser certaines déficiences cellulaires fonctionnelles par une action non pas vitaminique, mais vraisemblablement métabolique", telle est la conclusion de la thèse de OGER (129).

Mais cette vitamine n'a pas montré son efficacité dans les tremblements du post-kwashiorkor. Récemment encore, nous l'avons essayée à de fortes doses à un malade : 250 mg par jour en injection intra-musculaire pendant une semaine, puis per os pendant 3 semaines à raison de 1g par jour, sans succès réel.

Deux essais thérapeutiques récents ont été considérés comme les plus importants : il s'agit de chloramphénicol et du L-dopa.

Nous avons accordé beaucoup d'intérêt à l'article de STEFANIS et ISSIDORIDES (167) sur le traitement de la maladie de Parkinson par le chloramphénicol. Ces deux chercheurs grecs des Départements de Biologie et de Neurologie de l'Université d'Athènes ont trouvé une base scientifique à leur découverte. Pour eux il existe chez les sujets atteints de la Maladie de Parkinson une synthèse de protéines anormales, "altérées", au niveau des cellules cérébrales qui serait due à un facteur inconnu (qu'ils s'efforceront de découvrir plus tard). Cet agent inconnu "stimulerait la synthèse d'un nouvel ARN-messager, par interférence avec le génome des cellules gliales", d'où naissance de certaines cellules "indifférenciées", et perturbation métabolique. Le chloramphénicol, comme



tous les antibiotiques (107), on le sait, est un inhibiteur de la synthèse protéique, et il intervient ici pour freiner l'activité de ces cellules "dédiérenciées", dont certaines reviennent à l'état normal (redifférenciation).

Cette théorie appuyée sur une base scientifique démontrée nous a d'autant plus séduits que le même problème avait été évoqué autrefois dans le kwashiorkor, certains auteurs (FLORKIN, GOVAERTS et GREGOIRE cités par H. VIS) (182) ayant cru déceler des protéines qualitativement altérées dans le sérum d'enfants atteints de diverses carences alimentaires. Actuellement grâce aux méthodes d'analyse très précises, on sait que malgré la carence en acides aminés indispensables et les divers déficits enzymatiques, il n'y a pas de protéines anormales dans le sérum des enfants atteints de kwashiorkor. Mais le doute persiste au niveau du cerveau, dont l'activité biochimique est particulièrement intense et spécifique. Les récents travaux sur les amino-acides cérébraux dans la maladie de Parkinson (141) ont montré que certaines régions du cerveau, les noyaux gris centraux par exemple, ont une activité biologique et sécrétoire propre indépendante du reste du cerveau et de l'organisme.

Aucune recherche n'ayant été faite à notre connaissance, sur le métabolisme des acides aminés cérébraux dans le kwashiorkor, et bien que nous tenions pour peu probable la synthèse de protéines anormales au niveau du cerveau dans cette affection, nous avons jugé utile de traiter quelques malades avec un inhibiteur de la synthèse protéique puisque l'encéphalopathie survient en pleine phase d'anabolisme protéique. Le chloramphénicol est l'antibiotique de choix, traversant facilement la barrière hémocérébrale.

Deux enfants, dont les observations ne figurent pas dans cette thèse ont reçu du chloramphénicol à une dose normale de 50 à 100 mg/Kg/jour. Chez l'un, le tremblement a pris fin au bout d'une semaine de traitement, ce qui a pu nous faire croire à l'efficacité du produit. Chez l'autre, nous n'avons noté aucun succès. Nous nous proposons cependant de traiter d'autres malades avec d'autres produits, notamment les tétracyclines, qui inhibent la synthèse protidique par un mécanisme différent de celui du chloramphénicol (107).

L'essai thérapeutique du L-Dopa (Larodopa)*, produit que nous sommes les premiers à utiliser chez des enfants, est encore en cours. D'autres auteurs, KAHN et FALCKE (92) ont connu avant nous les mêmes insuccès. Ils ont donné à certains de leurs nourrissons "trembleurs" chaque jour le traitement suivant :

- 3000 unités de vitamine A
- 500 unités de vitamine D
- 1, 5 mg de thianine
- 1, 2 mg de riboflavine
- 10 mg de nicotamide
- 40 mg d'acide ascorbique
- 2, 5 microgrammes de vitamine B₁₂

En plus de ces vitamines, deux autres ont reçu des injections quotidiennes de 5 mg de pyridoxine, 5 mg de calcium pantothénate (vitamine B₅) et 20 microgrammes de vitamine B₁₂. Pour leurs premiers cas, ils avaient même procédé à des injections

de méthionine et d'acide glutamique (contre une éventuelle encéphalopathie porto-cave). Ils ont vérifié également l'inefficacité du retour à un régime pauvre en protides.

EN CONCLUSION Pour le moment, nous ne disposons d'aucune arme thérapeutique efficace contre les tremblements du post kwashiorkor. Les sédatifs, les anticonvulsivants, les vitamines et le magnésium sont tous inopérants. Nous reviendrons plus loin, au chapitre étiopathogénique sur l'essai thérapeutique en cours avec la L-Dopa.

En fait le traitement des tremblements a toujours préoccupé les médecins de tous les temps, comme on peut l'en juger sur le grand nombre et la diversité des drogues expérimentées souvent empiriquement (16).

B - PRONOSTIC LOINTAIN DU SYNDROME EXTRAPYRAMIDAL DU KWASHIORKOR

Les 25 nourrissons "trembleurs" de notre échantillon pour l'étude du syndrome extrapyramidal du Kwashiorkor ont connu des sorts très différents. Deux sont décédés depuis leur sortie de l'hôpital : l'un par suite de déshydratation aiguë en 1967 (obs. 2), l'autre d'une encéphalite typhique en 1970 (obs. 16). Malgré nos recherches pour les retrouver, nous n'avons aucune nouvelle de six enfants (obs. 1, 6, 8, 9, 11 et 18) : adresse incomplète ou erronée, changement de domicile, tandis que trois autres (obs. 10, 23, 24) éloignés de DAKAR au moment de cette étude, n'y ont pas figuré.

Pour le reste, soit 14 enfants, nous avons pu être fixé sur le pronostic pour les avoir suivis régulièrement depuis leur sortie de l'hôpital. Nous avons effectué des visites fréquentes à leur domicile afin que notre enquête, grâce au contact humain, tienne compte de certains facteurs susceptibles d'influencer la croissance (maladies intercurrentes, parasitoses, régime alimentaire, environnement, niveau socio-économique de la famille. Certains de ces enfants sont traités en privilégiés par leurs parents au point de vue surveillance médicale, hygiène et alimentation. D'autres, malheureusement, continuent à recevoir un régime hypocalorique et déséquilibré, qui entretient chez eux une malnutrition chronique. On sait que vers l'âge de 5 à 6 ans, l'enfant échappe à cette malnutrition en devenant capable de choisir lui-même ses propres aliments : il donne spontanément sa préférence aux protides dans le plat familial.

Nous étudierons chez ces enfants la croissance somatique et le développement psychomoteur.

En réalité nous abordons ici un problème complexe qui fait actuellement l'objet de nombreuses publications et de nombreuses controverses : Minimisé par les uns, dramatisé par les autres, le problème de l'avenir des enfants atteints de Kwashiorkor n'a pas encore reçu une réponse universellement admise. Sans entrer dans les détails, nous essayerons d'exposer un bref rappel des divers points de vue sur ce sujet, avant d'exprimer nos propres conclusions.

I - CROISSANCE SOMATIQUE

1 - Croissance somatique après un kwashiorkor typique, non compliqué.

Si des déductions divergentes ont été tirées des diverses études faites sur ce sujet, cela s'explique par le grand nombre ~~de~~ l'intrication des paramètres étudiés. Comme l'a souligné N.P. MASSE (114), "il est très difficile de dissocier l'action de l'alimentation de celle des infections et parasitoses surajoutées, du terrain génétique, du milieu familial et social... sans compter l'action éventuelle de l'hospitalisation prolongée que (ces nourrissons) ont subie"

Selon les travaux des auteurs, latino-américains, dont BARRERA-MONCADA au Vénézuéla (13) et CRAVIOTO au Mexique (39) "en matière de croissance physique, le temps perdu par l'enfant mal nourri ne se récupère pas" (62). L'Ecole de Kampala, avec DEAN (111) et l'Ecole Sud-Africaine(1152) soutiennent des points de vue semblables. Par contre les auteurs jamaïcains (64) ne trouvent pas de différence entre les anciens kwashiorkors et les enfants témoins de même âge, au bout d'un délai d'observation de 2 à 8 années.



L'Ecole Dakaroise , avec SATGE, MATTEI et DAN (152) a publié récemment une enquête à la fois longitudinale et transversale portant sur 92 enfants guéris de kwashiorkor. Ils ont constaté que la reprise de poids est rapide dans les 5 premières années qui suivent le kwashiorkor : c'est le phénomène du "Catch up" (140). Puis survient une courte période de ralentissement. Vers l'âge de 8 ans et jusqu'à la puberté, ces enfants retrouvent une vitesse de croissance pondérale accélérée, et comblent entièrement leur déficit pondéral.

Pour la taille, toujours selon SATGE et coll., l'évolution est très différente de celle du poids que nous venons de voir. Après le kwashiorkor, la croissance staturale reprend, mais très lentement, de telle sorte que "le pourcentage du retard de taille par rapport à la normale s'accroît dans les années qui suivent le kwashiorkor, puis diminue à partir de 5 ans pour s'annuler entre 10 et 11 ans."

C'est ce travail de nos maîtres SATGE et DAN ci-dessus résumé qui nous a servi de référence pour l'étude de notre échantillon. Il porte en effet non seulement sur les mêmes groupes ethniques et socio-culturels, mais aussi sur des sujets tous hospitalisés dans le même Service pour les mêmes aspects du kwashiorkor.

2 - Croissance somatique après kwashiorkor compliqué du "syndrome des tremblements".

Notre échantillon peut se répartir en 3 groupes :

- Un premier groupe de 4 enfants, âgés de 7 à 9 ans Ils étaient hospitalisés en 1965 et 1966 (obs. n° 3, 4, 5 et 7).

Un 2^e groupe comprenant 8 enfants âgés de 3 à 6 ans, hospitalisés entre 1966 et 1970 : obs. 12, 13, 14, 15, 17, 20, 21, 25.

- Un 3^e groupe comprenant deux enfants âgés de 3 ans, récemment sortis de l'hôpital : obs. 19 et 22.

a) Dans le premier groupe, deux enfants ont une taille et un poids normaux pour leur âge (obs. 3 et 5), les deux autres ont un déficit (obs. 4 et 7), comme le montre le tableau 12.

Ce Tableau mérite quelques remarques.

Les obs. 3 et 5 font partie des rares nourrissons qui n'avaient pas de déficit staturo pondéral au moment de leur hospitalisation (Voir tableau 6). Voici leurs mensurations à la sortie de l'hôpital en 1965 :

<u>Obs. 3</u> : âge = 26 mois	poids 12, 5 Kg	Taille 86 cm
<u>Obs. 5</u> : âge = 32 mois	poids 14 Kg	Taille 90 cm

Il n'en est pas de même pour les obs. n° 4 et 7 à leur sortie de l'hôpital :

<u>Obs. 4</u> : âge = 22 mois	poids 7, 5 Kg	Taille 78, 5 cm
<u>Obs. 7</u> : âge = 27 mois	poids 8, 5 Kg	Taille 76 cm.

Ces deux derniers enfants présentent, par ailleurs, des séquelles psycho-motrices sur lesquelles nous reviendrons.

Nous aboutissons ainsi à la conclusion que vers l'âge de 8 ans, deux des enfants de notre échantillon ont un poids et une taille au-dessus de la moyenne pour leur âge, alors que deux autres n'ont pas comblé leur déficit. Ceux-ci avaient souffert de kwashiorkor marastique, ceux-là de kwashiorkor avec un faible degré de dénutrition associée. Les caractéristiques du tremblement et sa durée d'une part, le climat familial, le régime alimentaire et les antécédents pathologiques d'autre part sont à peu près les mêmes dans ces 4 observations depuis leur hospitalisation jusqu'à présent. Le degré de dénutrition initiale reste un facteur discriminatif important.

b) Le deuxième groupe plus important composé de 8 enfants agés de 3 à 6 ans, (tableau 12) a bénéficié d'une surveillance médicale de notre part (conseil de régime et d'hygiène, déparasitage, vaccination). Ils sont dans un état clinique plus satisfaisant que la moyenne des enfants guéris de kwashiorkor ; ceux d'entre eux qui étaient peu dénutris lors de leur hospitalisation sont en avance par rapport à leur âge.

Pour la taille, par contre, il n'y a que 3 enfants sur 8 qui ont une taille normale pour leur âge : ce sont les obs. 12, 17 et 21. Les 5 autres présentent un retard statural allant de 5 cm (obs. 14 et 15) à 10, 5 cm (obs. 13) soit en pourcentage un déficit de 5,6 à 9,5%.

Seuls deux enfants particulièrement dénutris au moment de leur hospitalisation pour kwashiorkor accusent encore un déficit pondéral important (obs. 15 et 25). En réalité, ces deux enfants hypotrophiques souffrent de malnutrition chronique,

ils en portent visiblement les stigmates. Le niveau socio-économique très bas de leurs parents est à prendre en considération.

c) Le 3^e groupe comprend deux enfants encore très jeunes de 3 ans (obs. 19 et 22) récemment sortis de l'hôpital. Ils prennent rapidement du poids, mais présentent encore une dénutrition importante.

Le périmètre crânien Il a été mesuré chez 12 enfants et il est chez tous inférieur à la normale pour l'âge, ou tout au plus, aux environs de la limite inférieure de la normale chez certains enfants plus âgés, indépendamment de développement staturo-pondéral. Notre échantillon ne présente, à ce point de vue, aucune particularité par rapport aux enfants guéris d'un kwashiorkor normal sans complication neurologique. Un seul enfant a un périmètre crânien en rapport avec son âge (obs. 7) : il se trouve que c'est paradoxalement chez lui qu'on observe une grave arriération mentale.

Le périmètre crânien n'est pas toujours un témoin fidèle du volume cérébral proprement dit. Celui-ci dépend aussi de l'épaississement des os du crâne et des dimensions des ventricules cérébraux (143)(178). Cependant le fait de retrouver constamment un déficit de ce paramètre chez tous les anciens kwashiorkors soulève le problème des conséquences mentales de la malnutrition si répandue dans les pays en voie de développement.

II - DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR

1 - Développement psychomoteur après un kwashiorkor classique, sans complication neurologique.

Au cours de ces dix dernières années..., les pédiatres, les neurologues, les physiologistes et les nutritionnistes ne sont beaucoup préoccupés des conséquences lointaines de la malnutrition sur le cerveau. Les études expérimentales sur l'animal semblent montrer que la malnutrition protidique très précoce laisse des séquelles fonctionnelles et organiques définitives sur le système nerveux, compromettant ainsi de façon irréversible l'avenir mental des jeunes rats et des chiots (191) (193).

Chez le nourrisson le problème des lésions cérébrales au cours du kwashiorkor a été soulevé. L'Electro-encéphalogramme (EEG) objective parfois des ondes lentes de souffrance cérébrale. L'Encéphalographie gazeuse peut montrer chez certains kwashiorkors des dilatations ventriculaires(143)(178). Des lésions à type de démyélinisation de la substance grise (176) (*) et d'oedème cérébral(TROWELL) ont été couramment observées à l'examen anatomopathologique des cerveaux d'enfants décédés de kwashiorkor. OSUNTOKUN (132),étudiant la vitesse de conduction nerveuse dans le kwashiorkor, a noté que celle-ci est diminuée proportionnellement à la gravité de la maladie, et cette exploration électrique des nerfs moteurs serait d'un grand intérêt pronostique.

(*) AITA (J.A.) Neurologic Manifestations of nutritional deficiencies. Nebraska S.M.J., mai 1963, p. 232-236.

Pour beaucoup de cliniciens, la malnutrition a des conséquences fâcheuses sur le développement psychomoteur et intellectuel des enfants qui en ont souffert en très bas âge (158). Mais on manque de précision sur la durée et l'importance des séquelles. Les prises de position sont très prudentes concernant ce problème, ce qui témoigne de sa complexité. Une étude préliminaire a été faite récemment à DAKAR à ce propos (180).

2 - Développement psychomoteur après kwashiorkor compliqué de tremblements.

Pour nos 14 enfants, nous avons adopté des méthodes d'appréciation qui nous semblent les mieux adaptés à notre milieu de vie dakarois. Chaque enfant a été comparé à un groupe de 3 ou 4 enfants témoins normaux, de même âge et habitant le même quartier. Nous connaissons personnellement chaque enfant et sa famille, ce qui nous a été d'un grand secours pour cette étude. C'est à l'occasion de plusieurs visites successives que nous abordons les problèmes psychologiques de ces enfants et nous nous formons petit à petit un jugement sur leur état intellectuel et mental. L'interrogatoire des parents est un premier point, pour savoir ce qu'ils pensent du comportement de leur enfant, de son développement intellectuel et de son caractère. Les causeries avec l'enfant, orientées de façon à pouvoir porter un jugement sur son langage, son éveil intellectuel, sont aussi très utiles. Pour les enfants scolarisés, les résultats scolaires sont appréciés. Enfin nous

avons observé, à leur insu parfois, ces enfants pendant leurs jeux, leurs repas. Contrairement aux enquêtes classiques, le "testing" (test d'intégration de divers gestes, repérage et désignation des diverses parties du corps sur l'enfant et sur l'examineur, etc...) ne nous a pas été d'un grand secours dans les cas où nous l'avons pratiqué.

D'une façon générale, nous n'avons pas rencontré beaucoup de difficulté d'appréciation chez les grands enfants. Voici nos résultats :

- Fatou G. (obs. 3) est une fillette de 8 ans et demi, elle est bien grande pour son âge (133 cm de taille). Bien que non scolarisée, elle est d'une intelligence très vive, puisqu'elle sait faire déjà le marché à la place de sa mère. Elle est aussi d'un caractère très agréable.

- Babacar F. (obs. 4) 8 ans $1/3$ est un garçon plutôt turbulent, mais ses résultats scolaires sont satisfaisants. Il a une très belle écriture pour son âge. Il présente cependant des crises d'épilepsie G. M. (1 ou 2 fois par trimestre) depuis sa sortie de l'hôpital. L'électro-encéphalogramme montre un tracé de fond normal avec quelques ondes d'aspect angulaire sur les régions postérieures gauches. Il est au gardénal depuis plus d'un an et les crises ont disparu. Nous n'avons rien relevé dans les antécédents pour expliquer l'épilepsie.

Médoune D. (obs. 5) 8 ans et demi est de caractère un peu trop calme, peu bavard, d'une intelligence moyenne. Les résultats scolaires ne satisfont pas ses parents qui le trouvent moins travailleur que leurs autres enfants. Après sa sortie de l'hôpital,

il a présenté, 4 années durant, des "troubles bizarres" (sic) au décours du sommeil : il se réveille en sursaut, agité, comme effrayé par des hallucinations.

Mais actuellement ces "crises" se font de plus en plus rares, ou peut-être les parents y prêtent beaucoup moins d'attention. Nous ignorons la nature exacte et la signification de cette anomalie de fin de sommeil. L'"agitation" décrite par les parents n'évoque ni des convulsions ni des tremblements. Son tracé EEG actuel est sensiblement normal.

- Mamadou F. (Obs. 7), nous le rappelons, a souffert de convulsions généralisées avec perte de connaissance durant la première nuit qui a vu l'installation des tremblements. Sorti de l'hôpital avec un bon état général, nous n'avons pu le retrouver que 3 années plus tard ; il avait une croissance somatique normale (Tableau n°12), mais il est devenu épileptique un an environ après son kwashiorkor. Les crises, espacées au début, étaient de plus en plus fréquentes (grand mal), avec des anomalies à l'E.E.G. : "... Dysrythmie thêta-delta de 2 à 5 C/S irrégulière et à légère prédominance gauche dans les régions occipitales. Absence de signes irritatifs". Nous l'avons mis sous gardénal, mais les parents rejetant nos conseils ont interrompu rapidement le traitement (selon la mère, probablement inspirée par un guérisseur ou un marabout, cette forme d'épilepsie ne se traite pas).

Cet enfant présente actuellement une importante régression psychomotrice, des troubles du comportement, de l'affectivité et du langage (il n'émet que des sons inarticulés) ; il n'arrive plus à marcher ni à tenir debout pendant longtemps. Rélégué dans

un coin obscur de la chambre, vivant séparé des autres enfants, ses parents l'entourent néanmoins d'une affection visiblement mystique.

- Amadou D. (Obs. 12) et Maodo D. (Obs. 13) âgés de 6 ans tous deux, ne présentent ni mouvements anormaux ni retard mental. La mère de Amadou D. le trouve "très malin", alors que le petit Maodo aide déjà son père dans les travaux des champs.

CAS DES 8 AUTRES ENFANTS

Les 8 autres enfants, encore très jeunes (3 à 4 ans) sont d'un examen plus difficile. Dans l'ensemble nous avons noté :

a) L'absence de convulsions ou de tout autre mouvement anormal. Une seule exception : Aliou H. (Obs. 22), présente encore des tremblements fins déclenchés par les émotions et les pleurs, ainsi que des myoclonies pendant le sommeil. Huit mois après son kwashiorkor, nous l'avons rehospitalisé pour un essai de traitement par la L - DOPA (Cf. page 208). Il s'agit plutôt d'un "tic" de tremblement passé à la chronicité. D'autre part ce nourrisson de 3 ans reste nerveux, et craintif et hostile depuis son encéphalopathie, alors qu'il était calme et doux avant sa maladie. Ce changement caractériel, auquel s'ajoute une hypotrophie importante (avec un périmètre crânien de 48 cm) est un fait sur lequel insistent les parents eux-mêmes.

b) L'amélioration progressive et définitive des tracés électro-encéphalographiques chez les enfants qui avaient des tracés encore anormaux à la fin des tremblements.

c) Un retard psychomoteur et intellectuel chez presque tous, en comparaison avec des enfants témoins de même âge. Un tel retard étant habituellement constaté après un Kwashiorkor classique, nous ne pouvons en faire une conséquence certaine du syndrome des tremblements.

EN RESUME :

Plus de la moitié des enfants qui ont présenté un syndrome extrapyramidal pendant leur hospitalisation pour Kwashiorkor ont été revus après un recul de 1 à 7 ans. Leur développement somatique est d'une façon générale, comparable à celui de tous les enfants guéris de malnutrition protéidique et calorique ; certains d'entre eux, grâce à la surveillance médicale dont ils ont bénéficié, ont rapidement comblé leur déficit pondéral et se trouvent, à ce point de vue, à la limite supérieure de la normale pour l'âge. Le périmètre crânien présente un déficit encore important chez tous.

Sur le plan neuropsychique, un certain nombre de ces enfants sont porteurs de séquelles. Parmi les plus âgés, nous avons relevé :

- Chez l'un, une épilepsie (forme grand Mal) avec détérioration mentale
- Chez un autre, une épilepsie modérée avec des crises espacées, sans repercussion sur sa scolarité ou son comportement. Il est sous gardénal.
- Chez un troisième, des manifestations mal définies, d'allure hallucinatoire, et auxquelles les parents rattachent les difficultés scolaires.

Chez les plus jeunes, il ne nous a été signalé aucune manifestation épileptique pour le moment. Ces enfants ont une apparence de bonne santé physique et mentale, mais ceci est vrai seulement pour l'observateur qui ignore leur âge. En effet, par rapport à leur âge réel, ces enfants sont hypotrophiques et bien retardés sur le plan mental et psychomoteur. Il ne nous a pas été possible, malheureusement, d'apprécier l'importance de ce retard psychique par rapport aux enfants qui guérissent d'un Kwashiorkor classique, sans complication neurologique.

Chez l'un de ces enfants il persiste jusqu'à présent, dix-huit mois après son Kwashiorkor, un "tic" de tremblements et un changement caractériel. (obs. 22).

Chez tous ces enfants, la surveillance électroencéphalographique confirme les données cliniques.

Au total, ce qui est frappant dans cette étude c'est la fréquence élevée de séquelles épileptiques, que l'on peut évaluer entre 8 et 12 %. Bien sûr, aucun de ces enfants n'a été examiné avant hospitalisation, au point de vue neuro psychique, mais nous n'avons trouvé aucune cause d'épilepsie dans leurs antécédents. Ces épilepsies sont le fait du syndrome extrapyramidal et non du Kwashiorkor, puisqu'il n'a jamais été signalé un tel pourcentage de séquelles épileptiques dans la malnutrition. La malnutrition ne "facilite l'épilepsie" (180) que par l'intermédiaire d'exceptionnelles thromboses vasculaires avec séquelles organiques (149). Or l'un de nos enfants épileptiques (Obs. n° 4) avait eu une artériographie carotidienne pendant son hospitalisation, qui n'a montré aucune anomalie. Un autre enfant (Obs. 22) a subi une encéphalographie gazeuse

qui a montré l'absence de dilatation ventriculaire.

Kahn (92) a signalé que l'un des 8 nourrissons "trembleurs" qui ont été l'objet de sa première publication en 1954, est devenu, 3 années plus tard, un grand épileptique avec arriération mentale, et même une hémiplégie fruste. Les auteurs indiens n'ont pas encore abordé le problème des conséquences lointaines du "Infantile Tremor Syndrome". Leurs constatations nous auraient beaucoup éclairés.

S'il se confirme, après une étude plus vaste, que le syndrome extrapyramidal du Kwashiorkor laisse des séquelles neuropsychiques d'une telle importance, il serait urgent de lui opposer un traitement préventif et curatif plus efficace, ce qui suppose des progrès dans les recherches pathogéniques.

Obs.	Age	Poids	Poids moyen pour 1 ^{re} AGE	Taille	Taille moyenne pour 1 ^{re} AGE	Périmètre Cranien	Périmètre Cranien moyen pour 1 ^{re} AGE
3	8 ans 1/2	30 Kg	25,6 Kg	133 cm	127 cm	51,5 cm	52 cm
4	8 ans 1/4	20,5 Kg	25 Kg	120 cm	126 cm	52 cm	52,8 cm
5	8 ans 1/2	24,5 Kg	25,6 Kg	130 cm	127 cm	51 cm	53 cm
7	7 ans 2/3	21 Kg	23,5 Kg	117 cm	123 cm	53 cm	52,6 cm
12	5 ans 1/2	17 Kg	18,6 Kg	108 cm	109 cm	50,5 cm	51,4 cm
13	5 ans 1/2	23,3 Kg	18,6 Kg	98,5 cm	109 cm		
14	4 ans 3/4	15 Kg	16 Kg	99 cm	105 cm	49 cm	51,4 cm

TABLEAU N° 12

Pronostic lointain de l'encéphalopathie du kwashiorkor
(Croissance somatique)

Obs.	Age (Années)	Poids (Kg)	Poids moyen- Pour 1 ^{re} Age	Taille	Taille moyenne Pour 1 ^{re} Age	Périmètre Cranien	Périmètre Cranien moyen Pour 1 ^{re} Age
15	4 ans 1/4	13,6 Kg	16,6 Kg	94 cm	101 cm	50 cm	51,4 cm
17	3 ans 1/2	19,4 Kg	15 Kg	96 cm	95 cm	50 cm	50,8 cm
19	3 ans	11 Kg	14,4 Kg	82 cm	93,5 cm	48 cm	50,3 cm
20	3 ans 1/4	13 Kg	14,7 Kg	84 cm	94,2 cm		
21	3 ans 3/4	16 Kg	15,6 Kg	98 cm	98 cm	48,5 cm	50,9 cm
22	3 ans	8,9 Kg	14,4 Kg	84 cm	93,5 cm	48 cm	50,3 cm
25	3 ans 1/3	12 Kg	15 Kg	90 cm	95,5 cm	47 cm	50,8 cm

TABLEAU N° 12 (suite)

QUATRIEME PARTIE

DE QUELQUES SYNDROMES OU MALADIES A TREMBLEMENTS EN PEDIATRIE

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- I. - Les syndromes neurologiques d'hyperammoniémie
 - 1. Encéphalopathie porto-cave (P. 137)
 - 2. Déficits congénitaux dans le cycle de l'urée (P. 138)
 - 3. Note sur les régimes hyperprotidiques (P. 139)
- II. - Les syndromes extrapyramidaux toxiques (P. 142)
- III. - Le syndrome extrapyramidal des anémies mégaloblastiques
(P. 146)
- IV. - Théorie du déficit magnésique (P. 153)
- V. - Tremblements infantiles observés en INDE (P. 161)
- VI. - Maladie de WILSON (P. 169)
- VII. - Théorie virale (P. 173)
- VIII. - Conclusion (P. 178)
 - Considération sur le développement du cerveau (P. 179)

I - LES SYNDROMES NEUROLOGIQUES D'HYPÉR-AMMONIÉMIE.

1 - L'encéphalopathie porto-cave

L'encéphalopathie porto-cave est l'un des premiers diagnostics envisagés en présence des premiers cas de syndromes neurologiques de récupération.

S'il est vrai que, cliniquement, l'absence de troubles de la conscience durant le syndrome des tremblements et son évolution bénigne l'opposent à l'encéphalopathie porto-cave, il est tentant néanmoins de faire un rapprochement entre les deux syndromes sur le plan étiopathogénique.

En effet, l'encéphalopathie porto-cave est due, on le sait, à une intoxication ammoniacale, et elle s'observe généralement dans les insuffisances hépato-cellulaires sévères. Elle est aggravée ou déclenchée par les régimes hyperprotidiques. Or dans le traitement du kwashiorkor, nous soumettons un foie stéatosique - et partant fragile - à de fortes doses d'acides aminés. Cet organe qui ne dispose peut-être plus de tous les enzymes nécessaires à la détoxification ammoniacale, n'est-il pas débordé ? C'est un point important que des travaux ultérieurs s'efforceront d'éclairer. Cependant nous avons recherché des signes biologiques d'une éventuelle intoxication ammoniacale chez nos malades, par le dosage de l'ammoniémie artérielle et la ponction biopsique du foie.

Nous avons dosé l'ammoniémie chez trois "trembleurs" (obs. 15, 16, 17) et nous avons trouvé respectivement 8, 22 et 28 microgrammes pour 100 ml. Le taux normal étant de 22 à 28 microgrammes, nous pouvons affirmer toute absence d'hyper-ammoniémie au cours du syndrome de récupération du post-kwashiorkor. Les ponctions biopsiques au cours de la même période ont montré généralement un foie anatomiquement normal, sans stéatose.

2 - Déficits congénitaux dans le cycle de l'urée.

On sait qu'un déficit spécifique en l'un des enzymes du cycle de l'urée peut entraîner une accumulation d'ammonium dans les tissus du corps et dans le foie, en dehors de toute défaillance hépatique. Il s'agit du déficit congénital en carbamyl phosphate synthétase (FREEMAN et al, 1964), ou ornithine transcarbamylase (RUSSEL et al, 1962 ; LEVIN, 1967). HOPKINS (80) dans le dernier cas qu'il a rapporté, chez un nourrisson de 13 mois insiste bien sur le fait que le régime hypoprotidique améliore ces malades, alors que le régime hyperprotidique entraîne, outre les signes digestifs d'hyperammoniémie, une hypertonie, des réflexes vifs, des tremblements, des clonies des extrémités, pouvant prédominer d'un côté. LEVIN (105) compare la biologie des syndromes hyper-ammoniémie dûs aux défaillances hépatiques à celle des déficits enzymatiques congénitaux. Dans les défaillances hépatiques, le taux dépasse généralement 250 - 300 $\mu\text{g}/100^*\text{ml}$ au moment des signes neurologiques, et atteint 500 à 600 μg dans le coma, mais il n'y a pas de corrélation formelle entre les symptômes cliniques et le taux d'ammoniémie.

Dans les déficits enzymatiques, on connaît mal les taux toxiques. Cependant de nombreuses observations cliniques et expéri-

* Microgramme

mentales montrent que des taux très supérieurs au taux moyen sont supportés sans signes cliniques et sans perturbation de l'EEG.

Un déficit congénital en l'un des enzymes du cycle de l'urée n'est pas à évoquer chez nos malades puisque l'ammoniémie est normale ou même très basse (8 microgrammes/100ml).

3 - Le régime hyperprotidique

L'encéphalopathie porto-cave éliminée, nous avons tout de même pendant longtemps incriminé le régime hyperprotidique donné à nos kwashiorkors. Ce régime rappelons-le, comporte des biberons de lait demi-écrémé que nous renforçons en acides aminés avec du Nesmida ou de l'hyperprotidine, de façon à atteindre vers le 3^e ou 4^e jour, une dose moyenne de 6 à 7 g de protides 7g/Kg/ jour, c'est presque toujours chez les nourrissons qui assimilent vite et bien ce régime, de façon à doubler en une semaine le taux de leur protidémie d'entrée, que le syndrome apparaît.

Il est logique, dans ces conditions, de se demander si, au delà d'une certaine dose de protides, il ne se crée pas un déséquilibre métabolique encore méconnu susceptible d'entraîner une souffrance nerveuse. Ainsi par exemple, le régime hyperprotidique aggrave les signes neurologiques de la maladie de HARNUP (101) qui est un trouble congénital du métabolisme du tryptophane.

Un autre argument contre le régime hyperprotidique nous vient de l'AMERIQUE LATINE. Nous avons appris par des communi-

cations orales, que les pédiatres et nutritionnistes mexicains condamnent les grandes quantités de protides dans le traitement du kwashiorkor et se contentent de doses progressives et modérées, ne dépassant pas au total 3 à 4 g/kg/jour de protides. S'ils ignorent le syndrome des tremblements, n'est-ce pas peut-être parce qu'ils évitent "l'intoxication protidique" ?

Mais nous sommes vite revenus de cette idée. En effet des tremblements nous ont été signalés dans d'autres hôpitaux du Sénégal, où l'on ne traite le kwashiorkor qu'avec du lait demi-écrémé et des repas riches en poissons et viande. Tout récemment, nous avons personnellement pu suivre un cas de tremblement à l'hôpital régional de Saint-Louis (262 km de DAKAR), et le régime que recevait cet enfant ne contenait pas plus de 3g/Kg/jour de protides.

Dans notre lot de 25 malades, il se trouve quelques cas où les tremblements ont commencé tardivement, au terme d'une récupération lente et laborieuse, ce qui suppose que divers facteurs, diarrhée, vomissements ou malabsorption, ont entravé une assimilation du régime hyperprotidique pendant un certain temps. (obs. 25).

L'interruption du régime hyperprotidique au début des tremblements n'empêche pas ceux-ci de se poursuivre. C'est ce que nous avons constaté chez les enfants évadés, et qui retournent à un régime carencé en protides (obs. n° 10).

KAHN (91) avait déjà affirmé que le régime alimentaire n'intervenait pas dans l'étiopathogénie de ce syndrome. En effet, il avait soumis divers groupes de kwashiorkors à des régi-

mes variées (lait sec entier, lait sec demi-écrémé, lait frais) et il avait observé des tremblements dans les divers groupes.

On ne peut terminer ce chapitre sans évoquer les observations cliniques et les travaux expérimentaux portant aussi bien sur le nourrisson sain ou atteint de syndromes malnutritionnels que sur les petits mammifères, dans le but de déterminer soit la dose quotidienne maximum de protides tolérable par l'organisme, soit la quantité optimum la plus apte à corriger rapidement une hypoprotidémie, soit enfin les conséquences des surcharges protidiques sur les divers métabolismes (100) et l'aminocidurie (182). RUTISHAUSER et Mc CANCE (144) ont pu donner des quantités de protides beaucoup plus fortes que les nôtres sans observer des phénomènes extrapyramidaux. Comme le rapporte CRUVEILLER (41), citant les travaux de PRATT et de SNYDERMAN, l'organisme supporte bien les fortes doses de protides (9 à 15g/Kg/j.) à condition qu'on lui apporte également l'eau nécessaire à leur métabolisme. Pour RUTISHAUSER (144), il importe aussi d'assurer de façon concomitante les besoins en calories, sinon l'organisme ne tire aucun profit de l'ingestion de fortes doses de protides. MAZER (117) a souligné la facilité avec laquelle l'organisme modifie son métabolisme intermédiaire en fonction des facteurs climatiques.

II - SYNDROMES PARKINSONIENS TOXIQUES

Sachant qu'un syndrome extra-pyramidal peut-être consécutif à certaines intoxications accidentelles ou certaines thérapeutiques, nous avons passé en revue les principaux toxiques en question et leurs symptômes, éliminant ainsi toutes les causes iatrogènes.

Intoxication oxycarbonée

Dans l'intoxication oxycarbonée les manifestations extra-pyramidales ne sont observées que dans les formes graves, ayant entraîné un coma prolongé. Akinésie et rigidité dominent le tableau, le tremblement est faible et rare. On a signalé souvent une incontinence sphinctérienne et des troubles psychiques. L'évolution se fait vers la cachexie et la mort. Mais on rencontre parfois des formes frustes, à évolution prolongée. Il n'y a aucune possibilité d'intoxication oxycarbonée chez nos malades.

L'intoxication manganique

Les symptômes apparaissent après une inhalation, une absorption accidentelle ou chez les ouvriers manipulant le manganèse. En plus des signes extra-pyramidaux classiques, il a été décrit une démarche en "pas de coq" (*). Les troubles sphinctériens et psychiques sont présents ainsi qu'une perturbation des fonctions hépatiques.

(*) D'après JAHKSCH in (29)

Le manganèse a été peu étudié dans le kwashiorkor. Il ne nous a pas été possible de le doser chez nos malades comme le magnésium et le cuivre.

Selon MENA et COTZIAS (118), la L-DOPA est efficace dans les intoxications par le manganèse.

Les syndromes extra-pyramidaux thérapeutiques

L'emploi prolongé et à des doses suffisantes de certains neuroleptiques expose le malade à des manifestations extra-pyramidales. La chlorpromazine (largactil Spécia) est le premier cas rapporté (DELAY, 1952), mais on a su très vite que tous les neuroleptiques possèdent cet inconvénient, ainsi que la réserpine et ses dérivés. La liste s'allonge tous les jours, et en 1958, on connaissait plus de 500 cas publiés. En Pédiatrie, parmi les produits susceptibles d'entraîner des manifestations extra-pyramidales, citons outre la chlorpromazine, la lévomepromazine (NOZINAN, spécia), l'alimémazine (Théralène, spécia), la fluphénazine (Moditen).

La symptomatologie est riche, variée, changeante d'un malade à un autre. A propos du tremblement, LAPLANE (102) écrit : "le tremblement peut-être franchement parkinsonien, bien qu'il puisse être un peu atypique ou persister lors de l'exécution du mouvement. Parfois au contraire, il prend une allure de tremblement d'attitude, fin et rapide, semblable au tremblement physiologique ou même au frisson." Il signale aussi "la possibilité d'une prédominance unilatérale, voire de l'unilatéralité des troubles... l'adia-

dococinésie, l'existence d'une roue dentée, l'exagération du réflexe nasopalpébral, l'aspect séborrhéique du visage et la sialorrhée".

Mais la principale caractéristique des intoxications médicamenteuses, c'est la présence quasi constante d'une dyskinésie faciobucco-masticatrice, dominée par un trismus. "La langue est alors habituellement animée de mouvements très variables selon les sujets" (102).

Malgré un début impressionnant, l'évolution est en général favorable, dès l'arrêt du médicament responsable. Mais on a vu des cas passer à la chronicité.

Le mécanisme d'action des neuroleptiques est complexe, mais on pense qu'il est en rapport avec un trouble du métabolisme de la dopamine. Pour la réserpine, il est bien démontré qu'elle entraîne une chute des aminoacides cérébrales dont principalement la dopamine (*)

Dans tous les cas, le turn over de la dopamine est très accéléré dans les syndromes parkinsoniens d'origine médicamenteuse (in 102).

Ainsi donc ces syndromes extra-pyramidaux comportent une séméiologie très voisine sinon identique à celle que nous observons au décours de kwashiorkor. Or chez nos malades une éventuelle intoxication médicamenteuse est formellement éliminée. Il nous

arrive de donner du plegicil ou du théralène généralement en gouttes, pour calmer les vomissements, mais c'est à des doses moyennes et durant une courte période;chez certains malades où le syndrome extrapyramidal coïncide avec l'administration d'un neuroleptique, l'arrêt de celui-ci n'en a pas modifié l'évolution.

III - LE SYNDROME EXTRAPYRAMIDAL DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES DU NOURRISSON.

Au cours des anémies mégalo-blastiques de la première enfance, des symptômes nerveux peuvent apparaître dans certaines conditions. Ils ont été observés de façon privilégiée dans certains pays, notamment l'ITALIE et l'INDE.

1 - Symptomatologie La première description a été faite par l'italien BURGIO (25) chez un nourrisson souffrant d'anémie mégalo-blastique d'origine nutritionnelle. BURGIO a signalé des signes extra-pyramidaux et pyramidaux du type RIESEN-RUSSEL. L'atteinte des voies pyramidales s'est limitée à une hyper-réflexivité généralisée. Un peu plus tard, FONTI, cité par HELLEGOUARCH (77), a décrit des cas d'atteintes nerveuses plus graves, comportant un clonus du pied et de la rotule, un réflexe contro-latéral des adducteurs, une hypertonie des muscles extenseurs et adducteurs des cuisses.

A son tour, GERBASI (66) qui fut le premier à étudier ces anémies pseudo-pernicieuses fréquentes en ITALIE et en SICILE, rapporta de nombreux cas comportant une symptomatologie extra-pyramidale prédominante.

Le "Parkinsonisme aigu" de GERBASI est une complication d'installation brutale et imprévisible. Rarement le début en est progressif, mais rapide. Le nourrisson présente notamment :

- un faciès figé
- un tremblement généralisé, fin, involontaire et continu ; la langue participe.
- une hypertonie extra-pyramidale diffuse,
- une vivacité des réflexes ostéo-tendineux.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité. Le liquide céphalo-rachidien est normal. Le tremblement et l'hypertonie disparaissent progressivement comme l'anémie, mais ils peuvent persister plus longtemps que celle-ci.

La fréquence de ce syndrome serait très grande. Ainsi, dans une publication ultérieure (1957) FONTI a rapporté 36 cas de souffrance nerveuse au cours d'anémies pseudo-pernicieuses. Il a rencontré 23 fois une symptomatologie extra-pyramidale pure, isolée, dominée par le tremblement, et 13 fois une association extra-pyramidale et pyramidale. FONTI précise dans son commentaire qu'il a écarté de son recensement "les nourrissons dont la symptomatologie était nuancée ou incomplète, car presque tous présentaient un faciès plus ou moins figé, et les cas avec tremblements et rigidité modérées, légère modification des réflexes, étaient nombreux".

En INDE, les premiers cas furent rapportés en 1957 (44). Mais contrairement à l'ITALIE, tous les auteurs indiens ne sont pas d'accord sur la responsabilité de l'anémie mégalo-blastique - d'ailleurs inconstante - dans ces syndromes. Nous exposerons ailleurs en détail le syndrome "tremblements-anémie-retard mental et

staturο-pοndéral" des nourrissons indiens.

2 - Circonstances étiologiques Les anémies mégalo-blastiques du nourrisson étaient jadis très fréquentes, mais elles ont diminué de façon spectaculaire dans tous les pays développés. HELLEGOUARCH (77) illustre cette constatation en citant les chiffres enregistrés à la clinique Pédiatrique de Palerme, en ITALIE : "de 1950 à 1953, on en compta 83 ; de 1954 à 1956, cinq cas ; de 1957 à 1959 ; deux ; depuis 1961, aucun". La même constatation a été faite aux ETATS-UNIS, où ZUELZER (206) avait calculé qu'elles représentaient 2% des admissions dans les Services de Pédiatrie.

Les raisons de la disparition de ces anémies résident dans une meilleure connaissance de leur pathologie, et dans les progrès faits en diététique infantile.

Aux U.S.A., les anémies nutritionnelles étaient dûes aux divers laits industriels. Dans les observations italiennes, c'est l'allaitement maternel prolongé, parfois supplémen-té en semoule de riz, en lait de vache frais ou industriel. Le lait de chèvre est incriminé dans de nombreux cas dans d'autres pays dont la FRANCE.

Les publications sont unanimes pour reconnaître que c'est presque toujours dans les classes sociales les plus pauvres que le syndrome mégalo-blastique se déclare. Elles font ressortir la notion de régime riche en glucides, pauvre en calories et "sur-

tout en protides et vitamines d'origine animale" (*)

L'hypotrophie staturo-pondérale est fréquente, ainsi que les troubles du comportement. En Sicile et au Sud de l'ITALIE, la grande majorité des malades (52%) avaient des oedèmes (FONTI). Une hépatomégalie est rencontrée dans plus de 80% de cas (206). Le kwashiorkor franc n'est pas exceptionnel dans certains cas.

3 - Diagnostic et Pathogénie

Le diagnostic repose d'une part sur le contexte (alimentation lacto-farineuse prolongée) d'autre part sur les examens hématologiques et biologiques .

a) Le sang périphérique montre

- une anémie entre 2 et 3 millions de globules rouges parfois moins.
- des valeurs globulaires supérieures à l'unité, sauf dans les travaux de KHO-LIEN-KENG et ODANG (99) à Djakarta qui, font état d'une chute des taux d'hémoglobine en raison de la carence martiale associée dans leurs cas.
- le volume globulaire va de 80 à 120 (p. Les auteurs Sud Africains décrivaient une telle anémie mégaloblastique dans le kwashiorkor (**).

L'aspect du frottis est remarquable par une anisocytose très importante, une poïkilocytose et une polychromatophilie. La macrocytose n'est pas un caractère constant, d'après ZUELZER(.) ni indispensable pour le diagnostic.

* FONTI (F.E.) Arch. Franç. Pédiat., 1957, 24 ; 217.

* WALT (F.). Anémie in kwashiorkor. J. Trop. Pédiat., 1959, 2, 3.

Les leucocytes présentent diverses anomalies morphologiques : tantôt de gros noyaux à peine segmentés avec des granulations cytoplasmiques variables, immatures, tantôt des noyaux hypersegmentés, telle une chaîne de chapelet, avec un cytoplasme à granulations bien différenciées.

Par HERBERT (78) et ZUELZER (206) ces anomalies granulocytaires sont caractéristiques des carences en vitamine B₁₂ si l'on découvre quelques mégaloctes dans le frottis.

b) Le myélogramme : il montre facilement une hyperplasie érythroïde et la prolifération de la lignée mégaloctaire à tous les stades d'évolution. Mais il existe aussi des anomalies importantes et caractéristiques au niveau des éléments blancs : de nombreux métamyélocytes géants, des segmentations nucléaires anormales, un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique.

c) Le reste de l'exploration paraclinique montre que :

- le fer sérique/^{est} élevé, sauf dans les pays tropicaux où une carence martiale est souvent associée
- l'examen chromatographique des urines est normal (KEELEY, HELLEGOUARCH) (96,77).
- les taux d'acide folique et de vitamine B₁₂ sont abaissés dans le sérum des nourrissons et dans le lait de leurs mères.

4 - L'anémie dans le syndrome extrapyramidal du kwashiorkor.

Une anémie est constamment associée au syndrome extrapyramidal du kwashiorkor.

Il est important d'en préciser la nature car, comme nous venons de le voir, certaines anémies se compliquent de manifestations extra-pyramidales. A défaut de pouvoir dire exactement l'étiologie de cette anémie associée au tremblement, nous pouvons néanmoins affirmer qu'elle n'est pas de nature mégaloblastique.

Dans le sang périphérique de nos malades, l'anémie est hypochrome et souvent microcytaire. Le volume globulaire va de 50 à 70 μ^3 en moyenne.

Six enfants (obs. 11, 14, 19, 21, 22, 25) ont eu un ou plusieurs médullogrammes au cours de l'évolution du syndrome. Deux autres "trembleurs" récents ont eu un bilan hématologique complet. Un total de 12 moelles ont été ainsi examinées.

La moelle est généralement très riche en éléments nucléés (obs. 11 et 25), ou plus rarement, de richesse modérée (obs. 22). Une grande richesse en mégacaryocytes et en plaquettes est également signalée.

La lignée érythroblastique est active, atteignant un taux moyen de 31 à 35 % des éléments nucléés. La macroblastose est quasi-constante, mais une mégaloblastose, très peu importante d'ailleurs, n'a été signalée que deux fois (obs. 14 et 19) : les taux étaient respectivement de 0,5 et 2 %.

La dystrophie granuleuse est présente chez presque tous : dans les cas typiques, il s'agit de métamyélocytes géants, à noyau tourmenté ou en cercle, et de polynucléaires hypersegmentés. Parfois promyélocytes et métamyélocytes sont vacuolés.

Nous n'avons rencontré d'érythroblastopénie que dans un seul cas, et elle était modérée. Ces anomalies disparaissent généralement avant la fin du tremblement. Elles n'ont pas ici une signification particulière : on les rencontre souvent dans tout kwashiorkor. Leur étiologie semble complexe (18). Mais pour INGALL (83)(34), de telles anomalies morphologiques peuvent se rencontrer dans certains désordres acquis de l'hématopoïèse et seraient dus à une carence en phénylalanine. Dans ce cas, il existe aussi des vacuoles intracytoplasmiques : celles-ci sont d'observation rare dans nos cas, mais une attention particulière sera désormais accordée à leur recherche. INGALL précise que toutes les anomalies morphologiques et les vacuoles disparaissent dès administration de phénylalanine.

Au total : des syndromes extrapyramidaux dominés par un tremblement continu étaient jadis très fréquemment observés dans les anémies mégaloblastiques du nourrisson, celles-ci souvent associées à des signes de kwashiorkor.

A dakar, l'anémie constante dans le kwashiorkor, parfois aggravée à la 2^e/3^e semaine du traitement, n'est que très rarement de nature mégaloblastique. Il en est de même au cours du "syndrome des tremblements". Parmi les nombreuses causes auxquelles on attribue les signes hématologiques du kwashiorkor : adaptation à des besoins métaboliques réduits, carence en vitamines (B₂, B₆, B₁₂, E, selon les auteurs), déficit en fer et acide folique, diminution du taux d'érythropoïétine... nous pensons à DAKAR "que la carence protéique intervient dans l'anémie du kwashiorkor" (18). C'est également l'opinion de EDOZIEN au Nigéria (154). Nous y reviendrons dans la discussion finale.

IV - THEORIE DU DEFICIT MAGNESIQUE

Certains électrolytes du sang comme le magnésium, le calcium, le manganèse, le cuivre, le chrome, peuvent, soit par leur excès, soit par leur déficit, entraîner des tremblements isolés ou associés à d'autres signes extrapyramidaux. Le tremblement du déficit magnésique est de loin le plus connu et le plus étudié. Le magnésium est le seul qui nous intéresse dans le kwashiorkor, affection dans laquelle le métabolisme de ce cation subit de profondes perturbations.

Dans les recherches sur l'étiologie de l'encéphalopathie du post-kwashiorkor, l'hypothèse du déficit magnésique a été une des premières évoquées, car l'hypomagnésémie est connue depuis longtemps comme pouvant engendrer des tremblements, des mouvements anormaux, une raideur extrapyramidale, et des convulsions généralisées avec ou sans perte de connaissance (4, 26, 49, 155, 198).

Le magnésium dans le kwashiorkor : les besoins en magnésium sont estimés à 5 ou 6 mg /kg/jour chez l'adulte, mais à 13 mg /kg/jour chez le nourrisson normal. Plus la ration alimentaire est riche en protides, plus les besoins en magnésium sont importants. (119, 104).

Dans le kwashiorkor les besoins en magnésium sont encore plus élevés que chez l'enfant normal, puisqu'il existe dans cette affection une déplétion magnésique profonde et durable (123).

Un travail effectué sur nos kwashiorkors en 1968 par INGENBLEEK et notre maître SATGE montre que la déplétion spécifique moyenne s'élève à 1,28 g, soit 36,7 % du pool métallique total (84). Cette déplétion est plus importante que celle observée pour le potassium ; le besoin en magnésium est maximum vers la 2e semaine du traitement. Le taux du magnésium total n'est pas encore revenu à la normale au bout de 1 mois chez ces enfants étudiés par la méthode des bilans.

Il est donc possible que tous les kwashiorkors de notre échantillon souffrent d'une grande carence en magnésium au moment où apparaît le syndrome des tremblements ; malheureusement, nous ne disposons, pour l'apprécier, que du dosage du magnésium sérique, qui donne des résultats peu fidèles. En effet la magnésémie ne représente que 1 % du capital magnésique total. La mesure du magnésium erythrocytaire est déjà un témoin plus fidèle de la carence cellulaire en magnésium. Les meilleures méthodes pour apprécier le déficit magnésique, étant la biopsie musculaire, la méthode des bilans ou l'emploi des isotopes radioactifs. Certains auteurs donnent une grande valeur au taux urinaire (142).

Nous avons dosé la magnésémie chez 13 enfants atteints du syndrome des tremblements. Nous avons trouvé 8 fois des taux normaux, compris entre 18 et 24 mg/l. Chez 3 malades (obs. 13, 14 et 15) nous avons trouvé respectivement 15, 16 et 13 mg, mais il n'y a aucune corrélation entre ces taux et l'intensité ou la durée des tremblements. ROSEN et COLL () ont dosé la magnésémie chez 100 bantous atteints de kwashiorkor. Ils signalent également que les signes cliniques, le tremblement en particulier, ne dépendent pas du taux de la magnésémie. Les tremblements se poursuivent même après normalisation de celle-ci (obs. 13 et 14).

Bases biochimiques. Le déficit magnésique peut entraîner chez certains kwashiorkors des troubles neurologiques notamment en état d'hyper-excitabilité neuromusculaire associé à des signes de la série extra-pyramidale, décrits par MONTGOMERY et BACK en 1962 (4).

Les propriétés de l'ion magnésium expliquent ces troubles. En effet il intervient en activant l'ATP-ase membranaire, et c'est celle-ci qui joue le rôle majeur dans la captation et le stockage intracellulaire du potassium et de l'acétylcholine (d'après GERMAIN, cité par DURLACH) (49). Ainsi, l'ion magnésium s'oppose à la sortie cellulaire du potassium et de l'acétylcholine comme à la rentrée du sodium, en maintenant la stabilité de la membrane neuronale. Le magnésium intervient à presque tous les niveaux dans les synthèses protéiques. Il active notamment les ARN-polymérases qui permettent la "Copie" de l'ARN-messager (184) ; une concentration suffisante en magnésium est nécessaire pour permettre l'incorporation des acides aminés dans les cellules in vitro.

Il existe un syndrome qui illustre bien que les troubles du métabolisme du magnésium peuvent avoir des conséquences neuromusculaires graves : il s'agit du "grass tetany" ou tétanie de l'herbage. Les fermiers connaissent bien cette affection redoutée dans certaines régions d'élevage. Les animaux atteints, généralement les bovidés, présentent une agitation, une démarche ataxique, des spasmes musculaires, des tremblements, et finalement des convulsions.

On sait actuellement que cette irritabilité neuromusculaire est due à une carence grave en magnésium : en effet les vaches malades sont celles qui ont brouté une herbe trop riche en

azote (comme il arrive dans les prés fertilisés avec du sulfate d'ammonium), ce qui rend le milieu intestinal anormalement riche en ammonium ; celui-ci empêche l'absorption intestinale du magnésium rendu insoluble dans ce milieu alcalin.

Ces données physiopathologiques n'expliquent pas tous les faits constatés. La tétanie de l'herbage commence brutalement, le délai d'apparition est si court qu'il ne semble pas que l'animal ait eu le temps d'épuiser ses réserves en magnésium. L'explication la plus acceptable fait appel à l'effort physique déployé par ces animaux pour se rendre de l'étable au pâturage (in 57) : la tétanie de l'herbage survient dès les premières semaines du printemps, alors que les animaux viennent de passer plusieurs mois d'immobilité à l'étable. L'effort accroît brusquement les besoins en magnésium.

Ces faits rapprochent la tétanie de l'herbage et l'encéphalopathie du post-kwashiorkor. D'une part celle-ci survient chez des enfants recevant un régime très riche en azote, ce qui peut-être un obstacle à l'absorption du magnésium dans la mesure où il rendrait le milieu intestinal trop alcalin ; d'autre part, elle survient à une période où les enfants commencent à bouger et à se déplacer après la longue période d'immobilité où ils ont été soumis pendant la phase aiguë du kwashiorkor.

Magnésium et encéphalopathie de la période de récupération du kwashiorkor.

Le déficit en magnésium apparaît comme l'explication

la plus directe, la plus évidente de l'encéphalopathie du post-kwashiorkor puisqu'il est responsable de certains autres syndromes semblables, comme la "Grass Tetany".

Cependant, en pratique, nous n'avons aucune preuve directe pour confirmer cette hypothèse ; au contraire, certaines données nous poussent à croire que le magnésium n'est pas responsable de ce syndrome :

- plusieurs de nos enfants trembleurs recevaient dès leur entrée un supplément de magnésium contenu dans la "solution kwashiorkor". Nous en avons donné la composition à propos du traitement, du kwashiorkor dans le Service de Pédiatrie.

Il est difficile d'admettre que le capital magnésique total ne soit pas déjà en bonne voie de rétablissement au moment où apparaît le tremblement, c'est-à-dire après 2 semaines de prise quotidienne de magnésium. Nous n'avons mis en évidence aucun facteur susceptible de s'opposer à l'absorption du magnésium chez ces enfants. Selon CADDELL (26) au NIGERIA, le magnésium administré systématiquement dans le kwashiorkor non seulement prévient les signes de déficit magnésique, mais encore améliore très vite l'évolution des signes propres du kwashiorkor. Or le syndrome des tremblements survient précisément chez les enfants qui sont vite améliorés par le régime, ce qui suppose qu'ils ne sont pas excessivement carencés en magnésium. La magnésémie, bien qu'elle ne reflète pas toujours l'état réel du pool magnésique total, n'est pas franchement effondrée chez aucun de nos enfants. Dans 66% des cas le taux est normal ROSEN (142) signale des taux de 11,7 et même de 9,4 mg/l, sans tremblements ni aucun autre signe clinique d'appel.

- Un argument non moins important est l'inefficacité du magnésium sur les tremblements proprement dits. Ils ne subissent aucune modification dans leur intensité ou leur évolution quelles que soient la durée , la dose ou la voie d'administration du magnésium. Nous l'avons souvent associé à des vitamines magnéso-fixatrices (vitamine B 6) comme le conseille DURLACH (49), pour nous assurer qu'il est bien absorbé. Toutefois nous savons que l'on ne doit pas se baser sur l'épreuve thérapeutique pour éliminer la participation du magnésium dans un syndrome, car les déficits magnésiques sont réputés de correction difficile (84) (185). Plus la cellule manque de magnésium plus elle assimile mal ce cation. Mais le fait que les tremblements frappent les nourrissons présentant une récupération rapide avec reconstruction musculaire accélérée et correction précoce de la protidémie, doit faire supposer que ces enfants ne souffrent pas d'une carence cellulaire majeure en magnésium.

En effet la synthèse protéique est nettement ralentie chez les animaux carencés en magnésium (26) (104)(119). L'évolution spontanée de l'encéphalopathie du kwashiorkor vers la guérison plaide contre la carence magnésique . En principe la carence magnésique grave ne se répare pas toute seule surtout quand elle s'exprime par une souffrance neurologique. La tétanie de l'herbage évolue spontanément vers la mort.

Mais l'action centrale du magnésium est complexe, et l'on démontre de plus en plus son intervention dans divers syndromes extrapyramidaux (9) (12) (82) (31) (*).

(*) Contrairement à CHHAPARWALL et SINGH nous n'avons pas constaté une chute de la magnéso-rachie chez nos enfants. Trois dosages ont montré des taux normaux : 28, 30, 28 mg/litre.

- R E S U M E -

Quelques processus impliquant la présence du magnésium dans la cellule nerveuse:

- Transfert des ions phosphate
- Phosphorylation oxydative
- Contraction musculaire
- Transmission de l'influx nerveux
- Phénomènes de transport actif
- Synthèse protéique
- Synthèse des acides nucléiques
- Intervention dans le stockage des catécholamines (168)
- Rôle dans la synthèse de l'AMP cyclique (49)
- Captation et stockage de l'ion K^+ ; de l'acetylcholine, et de l'acide gamma-amino-butyrique

Le magnésium active le processus spécifique d'adénylation enzymatique des acides aminés aboutissant à l'estérification de l'ARN de transfert. Sa présence est nécessaire également, à des concentrations bien définies, au maintien de l'intégrité des ribosomes, à la reconnaissance par l'amino-acyl-ARN^t des codons et aussi à la traduction de l'ARN m, d'après WACKER (184).

Et c'est par un rappel de l'importance du magnésium dans le métabolisme des catécholamines que se terminera ce chapitre. Il serait fastidieux de mentionner ici tous les travaux consacrés au déficit du magnésium dans les syndromes extrapyramidaux. On sait que les anciens auteurs employaient parfois la magnésothérapie dans la maladie de Parkinson. Dès 1952, SUTER (171) affirme qu'il existe une relation entre hypomagnésémie et certains tremblements. En 1960, PORYALI consacre une thèse (in 49) à l'hypomagnésémie dans les maladies du système extrapyramidal. En 1962, BARBEAU et ses collaborateurs (9) constatent une hypomagnésémie dans la maladie de Parkinson. En 1967, STEVENS (168) soutient que l'ion magnésique intervient dans le stockage des catécholamines cérébrales.

Enfin certains travaux expérimentaux récents découvrent au magnésium cérébral un rôle insoupçonné jusqu'à présent. HUNT (82), étudiant le taux cérébral du magnésium chez de jeunes rats carencés, trouve des concentrations abaissées de 17% par rapport aux témoins. La croissance du cerveau lui-même est nettement diminuée. Mais chez les rats adultes recevant le même régime, il n'y a pas de diminution significative du taux du magnésium cérébral par rapport aux témoins, ni du poids moyen du cerveau. BARBEAU (12) fit la même expérience sur un lot de chiennes dont la moitié recevait un régime strictement carencé en magnésium, l'autre moitié recevant le même régime plus un supplément en magnésium. A compter de la 3^e semaine, les chiennes privées de magnésium deviennent toutes hypokinétiques et présentent une diminution significative du taux de dopamine du corps strié. BARBEAU pense que l'on doit reconsidérer la physiopathologie de la maladie de Parkinson à la lumière des récentes acquisitions concernant l'importance du magnésium en neurophysiologie en général, et dans les syndromes parkinsoniens en particulier.

V - LE "SYNDROME DES TREMBLEMENTS INFANTILES" OBSERVE EN INDE.

Les pédiatres de la plupart des régions de l'INDE sont confrontés quotidiennement avec un syndrome qui présente beaucoup d'analogies avec le nôtre. Il soulève des problèmes par sa fréquence, 20 à 30 cas annuels dans certains centres de Pédiatrie, et par son étiopathogénie encore obscure.

HISTORIQUE

En 1957, DIKSHIT (44) publia pour la première fois 25 cas d'un syndrome particulier associant chez des nourrissons une anémie de type mégaloblastique, une "dystrophie nutritionnelle" avec dyspigmentation, des tremblements continus chez quelques-uns, et un retard de développement psychomoteur chez tous.

Ce syndrome d'apparition spontanée évolue favorablement sous traitement par la vitamine B₁₂. Pour DIKSHIT, cette affection est en rapport avec le régime végétarien qui est de rigueur dans cette contrée de l'INDE, l'Hyderabad.

Cette première publication trouve des échos dans d'autres régions de l'INDE. En 1960, POHOWALLA (138) réunit les 61 cas qu'il a rencontrés dans l'Indore de 1955 à 1959. Les tremblements dominaient le tableau dans 90% des cas. Leur durée va de quelques jours à 3 ou 4 mois.

POHOWALLA (138) n'a pas trouvé de mégalo-blastes dans la moelle de ses malades. Il a dosé la vitamine B₁₂, ce que n'avait pas pu faire DIKSHIT (44), et a trouvé des taux sériques normaux. Il conclut que cette affection n'est pas due à une carence nutritionnelle ni à un déficit en B₁₂. En effet il n'a trouvé des oedèmes que chez 7% de ses malades, une dyspigmentation que chez 19% ; l'anémie, présente seulement dans 45% des cas, n'est pas de type mégalo-blastique. Cependant les enfants ont une chevelure altérée comme dans la malnutrition ; ils sont apathiques ; une régression psychomotrice est manifeste chez un tiers d'entre eux.

L'hypothèse avancée par POHOWALLA et KAUL (138), est celle d'une "méningo-encéphalite" d'étiologie encore inconnue.

A partir de cette date, une controverse s'engage au sujet de ce syndrome fort répandu en INDE.

JADHAV (86), dans le Vellore, publia 6 cas de tremblements en 1962. Il soutint l'hypothèse première avancée par DIKSHIT (44) d'un déficit en vitamine B₁₂ : celle-ci est trouvée à des taux très bas chez tous ses enfants. Il existe une mégalo-blastose médullaire. L'épreuve thérapeutique est concluante. Pour JADHAV (86) le syndrome indien est le même que ceux décrits autrefois par GERBASI (66) et AMATO (*) en ITALIE, ZUELZER (206). en AMERIQUE.

En 1963, nouvelle publication de KAUL (95), du Jabalpur, sur les 23 cas rencontrés en 1962. Ces malades ont eu un

bilan complémentaire assez poussé. La conclusion est que l'étiologie de ce syndrome doit être très complexe, et probablement d'ordre métabolique. Ce n'est ni un virus, ni un déficit en B₁₂. Aucune thérapeutique n'influence l'évolution des tremblements. Un certain retard mental persiste chez les enfants qui ont souffert de ce syndrome.

Parmi les publications qui ont suivi celle de KAUL (95), nous retiendrons celle de :

- SACHDEV (145) de l'Amritsar, en 1965 : 102 cas
- BAJPAI (6), de Lucknow, en 1968 : 134 cas
- GARG (63), de Kanpur, 1969 : 67 cas.

Un travail biochimique a été présenté par INGLE () sur 12 cas en 1967.

II - ETUDE CLINIQUE

1 - Circonstances étiologiques

a) Fréquence : Elle est assez importante, mais variable d'une région à l'autre. En moyenne, 20 à 30 cas annuels dans les Services de Pédiatrie.

b) L'âge : Le maximum de cas (plus de 90%) se situe entre 6 et 18 mois. Le syndrome est rare entre 24 et 30 mois, et exceptionnel au-delà de 36 mois. C'est là une constatation sur laquelle

tous les auteurs insistent.

c) Le sexe : Une majorité de garçons est retrouvée dans toutes les publications. La prédominance masculine va de 61% (POHOWALLA, SACHDEV) à 71% (GARG, BAJPAI).

d) Les saisons : L'incidence saisonnière est signalée dans les récentes publications (GARG, BAJPAI). Les cas sont si fréquents pendant les mois d'Avril, Mai, Juin, que le syndrome y prend l'allure d'une épidémie. Ce sont des saisons sèches et plus ou moins froides selon les régions considérées.

e) Régime alimentaire : Il est variable. Le syndrome s'observe aussi bien chez des nourrissons nourris au lait maternel, ou aux différents laits artificiels, que chez ceux qui reçoivent déjà une alimentation solide (riz, céréales). Mais les auteurs qui ont étudié de près le régime de ces enfants affirment qu'il est hypocalorique et déséquilibré, tout comme les régimes kwashiorkorigènes.

2 - Antécédents et circonstances d'apparition.

Contrairement aux observations africaines (DAKAR) (150) JOHANNESBURG (92), OUGANDA (*), RHODESIE (*), NIGERIA (199) où le syndrome ne s'installe qu'au décours du kwashiorkor traité, le syndrome indien s'installe spontanément, sans notion de changement de régime alimentaire et sans antécédent pathologique particulier. Mais tous les "trembleurs" jouissent d'un état nutritionnel peu satisfaisant avec un retard de croissance plus ou moins prononcé.

a) Retard staturo-pondéral : On constate en effet un retard staturo-pondéral généralement très important chez les nourrissons atteints par le syndrome. SACHDEV (145) trouve que sur 102/
trembleurs

(*) DEAN, TROWELL : communication personnelle in EAMI (92)/

65 ont un déficit pondéral de l'ordre de 20 à 50% et 25 de l'ordre de 50 à 70%. KAUL (95) insiste aussi sur l'importance de cette hypotrophie. Cependant pour BAJPAI (6) l'hypotrophie n'a qu'une importance secondaire ; elle est absente chez 75% de ses malades.

b) Etat nutritionnel des nourrissons C'est sur ce point qu'il existe de grandes divergences entre les auteurs indiens.

Pour KAUL (95), tous les enfants sont des dénutris, mais ils ont parfois un aspect "rondouillet". Plus de 90% portent des cheveux altérés, décolorés, cassants ; plus de 61% présentent une dyspigmentation de type kwashiorkor. BAJPAI () signale des signes de malnutrition chez 20% de ses malades.

SACHDEV a noté des oedèmes des extrémités chez 25% des trembleurs et une dyspigmentation caractéristique chez 70 enfants sur 102. GARG a observé des oedèmes seulement chez 4 enfants sur 67, des troubles cutanés chez 21% et des cheveux de type kwashiorkor chez 91%.

Mais tous ces auteurs qui connaissent bien le syndrome de récupération décrit dans le kwashiorkor par KAHN (92) estiment que le kwashiorkor ne joue pas un grand rôle dans les circonstances d'apparition du syndrome qu'ils observent. Ils n'ont jamais rencontré des syndromes extrapyramidaux à la période de récupération des kwashiorkors, dans les conditions rapportées par KAHN, bien que l'entité clinique soit la même dans les 2 cas.

c) L'anémie Elle est signalée par tous les auteurs, mais avec des fréquences variables : 100% pour GARG, 87% pour BAJPAI, 82% pour KAUL, et 100% pour SACHDEV. La nature de cette anémie est variable d'un malade à l'autre ; elle n'est mégaloblastique que pour un faible pourcentage, et dans ces cas-là, la réponse à la vitamine B₁₂ n'est pas toujours spécifique. A la suite des dernières publications (KAUL, GARG, SACHDEV, BAJPAI) nous pouvons dire que le syndrome n'est pas dû à un déficit en B₁₂, bien qu'il soit parfois associé à une anémie mégaloblastique.

2 - Signes cliniques et neurologiques Ils sont à peu près les mêmes que dans les syndromes africains.

- Le tremblement : c'est un tremblement extrapyramidal mixte, de repos et d'action. Il est généralisé (75% ou plus rarement localisé). La voix tremble. Le tremblement est parfois précédé d'un pré-syndrome comportant un arrêt de la croissance, un retard psychomoteur, une régression mentale et une dyspigmentation cutanée. KAUL (95) a pu prévoir le tremblement chez quelques nourrissons 7 à 21 jours avant son installation.

- Troubles du tonus L'hypotonie est assez fréquente. Une hypertonie a été retrouvée dans 18% des cas par KAUL (95), 28% des cas par GARG (63). Pour BAJPAI (6) le tonus est souvent normal, ou rarement augmenté.

- Troubles posturaux : Les enfants indiens tiennent leurs membres supérieurs dans une attitude caractéristique, que nous avons déjà décrite chez quelques-uns des nôtres.

- Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, exagérés
- Les troubles caractériels sont constants, apathie, regard fixe parfois
- Absence de troubles de la conscience

Etiopathogénie Elle fait encore l'objet de nombreuses discussions. Mais les points de vue se rapprochent de plus en plus. Les récentes publications (KAUL, GARG, SACHDEV, BAJPAI) ne retiennent plus l'hypothèse d'un déficit en B₁₂.

Les rapports du syndrome des tremblements avec la malnutrition sont encore obscurs. En effet ce syndrome ne se voit qu'exceptionnellement chez des enfants atteints de kwashiorkor franc 4% des cas, et les tremblements s'installent sans qu'il y ait eu un changement dans le régime alimentaire de ces enfants. Les auteurs indiens, qui connaissent bien le syndrome décrit par KAHN, n'ont jamais rencontré de tremblements ni d'autres signes extra-pyramidaux exactement à la période de récupération du kwashiorkor.

Récemment une autre hypothèse a été évoquée. Devant la pauvreté des signes biologiques, BAJPAI (6) pratique des explorations neuro-radiologiques (ventriculographie) et des biopsies cérébrales chez 37 "trembleurs". Il a trouvé une atrophie corticale dans 27 cas (dilatation des ventricules latéraux) ; chez 2 malades avec hémis-tremblements l'exploration a révélé une atrophie localisée à l'hémisphère opposé.

La survenue de cette affection à un âge déterminé de la vie, avec un pic de fréquence à 12 mois, suggère qu'il s'agit d'un de l'effet d'un agent inconnu sur les cerveaux en croissance rapide ou sur le point d'atteindre leur pleine maturité.

Selon BAJPAI et MISRA (121), l'agent nocif produit son effet soit au niveau de la myélinisation du S.N.C. soit sur l'immaturité enzymatique des tissus nerveux affectés.

VI - LA MALADIE DE WILSON.

Les signes cliniques de la maladie de WILSON comportent un syndrome extra-pyramidal, avec tremblement et hypertonie. C'est un tremblement des extrémités, en général modéré, mais il existe des formes où il est prédominant pseudo-sclérose de WESTPHALL-STRUMPELL. Ce tremblement a été bien étudié par BOUDIN et PEPIN (20). "C'est habituellement plus une dyskinésie qu'un tremblement". Aggravé par le mouvement, l'émotion, ce tremblement se fait dans tous les plans de l'espace. Ses oscillations amples irrégulières, s'exagèrent en " Brusques décharges oppositionnistes qui réalisent une gesticulation désordonnée". (128).

Sur le plan étiopathogénique, de grands progrès ont été réalisés, mais il persiste encore beaucoup de points obscurs. Tous les troubles sont sous la dépendance d'un trouble génétique du métabolisme du cuivre. Il s'agit d'une absence de synthèse - ou d'une synthèse réduite ou anormale - de céruloplasmine, associée peut-être à une augmentation de l'absorption intestinale du cuivre.

Normalement 95% du cuivre plasmatique se trouvent liés à la céruloplasmine, qu'est une glycoprotéine du groupe des alpha-2-globulines synthétisées par le foie. Une faible partie du cuivre est présente dans le plasma sous forme d'ions libres ou lâchement porté par le sérum-albumine.

Chez certains sujets présentant un déficit congénital en céruloplasmine, la plus grande partie du cuivre reste à l'état

libre dans le plasma. Or le foie, le cerveau et les reins sont constitués de cellules cuprophiles. Il se produit aussi une véritable thesaurismose au niveau de ces organes-cibles, expliquant

- la cirrhose atrophique spécifique
- l'atteinte tubulaire rénale : l'hyperamino-acidurie
- l'atteinte ophtalmologique : les anneaux de KAYSER-FLEISCHER pathognomoniques
- et surtout la localisation préférentielle du cuivre aux noyaux gris centraux de la base (noyau lenticulaire, pallidum, putamen, noyau caudé).

Chez l'homme, si de nombreux tissus sont riches en cuivre, c'est de loin le système nerveux qui en contient le plus. A ce propos, il faut relever :

- que la teneur de la substance grise est beaucoup plus élevée que la substance blanche.
- que le Locus Niger a une charge cuprique particulièrement importante
- que PORTER a isolé une cuproprotéine propre au cerveau : la cérébro-cupréine.

Devant les signes extra-pyramidaux de l'encéphalopathie du post-kwashiorkor, il est logique de faire un rapprochement avec la pathogénie de la maladie de WILSON. En effet la céruloplasmine une protéine synthétisée par le foie et son déficit est constant dans le kwashiorkor (108). On peut se demander si l'hypocéruloplasminémie n'entraînerait pas une augmentation de la cuprémie et éventuel-

lement une intoxication aiguë réversible des centres nerveux cuprophiles.

Cette hypothèse, nous ne l'avons envisagée que pour l'éliminer. En effet le cuivre sérique est abaissé dans le kwashiorkor (72,76) et peut entraîner des signes propres (36).

D'ailleurs, au moment où survient l'encéphalopathie du post-kwashiorkor, le foie est habituellement normal, sans stéatose, comme l'ont montré les biopsies hépatiques que nous avons pratiquées. Son équipement enzymatique redevenu normal, le foie comble très rapidement son déficit en céruloplasmine, comme l'ont montré les dosages de céruloplasmine et de cuivre que nous avons effectués chez quelques uns de nos enfants "trembleurs" et quelques kwashiorkors sans complication à la période d'amélioration. Mais nous ne pouvons pas affirmer qu'il en est de même de la cérébrocupréine (60,135).

Cependant, nous sommes convaincus que quelques semaines ou mois de malnutrition sont insuffisants pour entraîner une surcharge en cuivre telle qu'elle puisse provoquer une dégénérescence lenticulaire. La maladie de WILSON est exceptionnelle avant 5 ou 6 ans ; c'est habituellement une affection de l'adolescent ou de l'adulte. Nous n'avons, du reste, jamais observé d'anneau de KAYSER-FLEISCHER au F.O. chez aucun de nos enfants trembleurs.

Dans la maladie de WILSON, il n'y a pas que l'hypocéruloplasminémie : il existe aussi une exagération de l'absorption intestinale du cuivre, qui jouerait un certain rôle dans cette

affection, selon certains auteurs. Quelques rares publications font également état de maladies de WILSON authentiques avec taux de céruloplasmine normal : ils évoquent dans ces cas une molécule qualitativement anormale. Les techniques immunologiques permettront à l'avenir de trancher ce problème de synthèse enzymatique qualitativement altérée.

Nous avons dosé le cuivre et la céruloplasmine chez 5 nourrissons trembleurs (obs. 15, 16, 17, 18, 19) et chez 12 autres nourrissons à la période de récupération du kwashiorkor ou guérissant d'autres affections. La céruloplasmine a été dosée par méthode chimique avec du p-phénylène-diamine dichlorhydrate (170) ; le cuivre a été dosé par spectrophotométrie de flamme. On sait que le taux sérique total du cuivre est de 130 gammas % et celui de la céruloplasmine de 35 mg %.

Les valeurs trouvées chez les "trembleurs" et chez les témoins ne présentent aucune différence statistiquement valable. Au contraire, certains "trembleurs" ont une cuprémie très basse. La céruloplasmine est normale chez tous.

Ces résultats permettent d'affirmer qu'il n'existe pas de trouble du métabolisme du cuivre lors du tremblement du kwashiorkor.

VII.-LA THEORIE VIRALE

L'hypothèse d'une infection virale continue de nous préoccuper. Le début de l'encéphalopathie du post-kwashiorkor est souvent brutal, solennel. Certains nourrissons ont inauguré leur syndrome avec des convulsions ou de la fièvre. D'autres ont présenté un état de torpeur transitoire, qui associée aux mouvements anormaux, n'est pas loin de rappeler un état encéphalitique. L'évolution est spontanément régressive, et comparable en cela à la plupart des affections virales.

L'incidence saisonnière, si elle se confirme ultérieurement, sera un argument important. Pendant l'harmattan (saison sèche et froide) de l'année 1969 nous avons pu parler d'épidémie de tremblements, en constatant 4 cas de tremblements simultanés ou rapprochés dans notre Service.

Nous avons jugé bon de pratiquer un bilan viral chez nos malades, et, grâce à l'amabilité des Directeurs successifs de l'Institut Pasteur de DAKAR, huit d'entre eux (obs. 1, 2, 4, 8, 11, 12, 14, 15) ont bénéficié de cette exploration. Nous avons recherché la plupart des virus couramment rencontrés dans les pays tropicaux et susceptibles d'entraîner un tableau d'encéphalite (23) : Arbovirus du groupe A et B, Entérovirus (Echocoxsackie, polio), les virus du groupe de l'Herpès, les Myxovirus, les Adenovirus...

Sérologie, culture et inoculation aux animaux de laboratoire selon les prélèvements envoyés (sang, LCR, selles, gorge)

sont restées négatives ou rarement confirment des affections déjà connues dans les antécédents (rougeole, polio). Nos recherches virales

Récemment BROWN (23) a décrit au NIGERIA des syndromes d'allure parkinsonienne (Parkinson-like syndrome) consécutifs à des encéphalites d'étiologie inconnue et comportant des séquelles à type de tremblements associés à d'autres signes neurologiques. Selon lui c'est une affection épidémique, souvent mortelle (20 à 50%) et pouvant laisser des séquelles graves.

Deux points sont importants à souligner : d'une part, BROWN précise que la gravité du tableau clinique dépend de la nature de l'agent viral en cause, et de l'importance de la contamination ; d'autre part il signale que ces encéphalites sont liées à l'âge et à l'état nutritionnel des enfants. Malheureusement il ne signale pas si cette affection neurologique a un rapport avec le kwashiorkor, ou tout syndrome malnutritionnel.

A propos du "Infantile Tremor syndrome", qui sévit en Inde et qui ressemble beaucoup à l'encéphalopathie du post-kwashiorkor, deux théories sont désormais en présence : la théorie d'un trouble nutritionnel défendu par plusieurs auteurs dont MATHUR (116) et la théorie virale proposée par MISRA et BAJPAI (121). Ces derniers ont apporté des preuves assez solides : par des craniotomies et des ventriculographies, ils ont mis en évidence des atrophies corticales avec dilatation des ventricules latéraux. Par des biopsies cérébrales, ils ont décrit des lésions anatomopathologiques en faveur d'une virose. Ils ont souligné le caractère épidémique et l'influence saisonnière.

D'une façon générale, on connaît actuellement beaucoup de "slow virus infections*" (204) dont la symptomatologie et l'évolution sont telles que, récemment encore, on était loin de les attribuer à des virus. Ainsi par exemple le kuru qui sévit en NOUVELLE-GUINEE. Il commence de façon banale par des tremblements et une ataxie, qui s'aggravent inexorablement jusqu'à rendre le malade grabataire. Il entraîne la mort au bout de 1 ou 2 ans dans un tableau de cachexie. Chose curieuse, cette "méningo-encéphalite" frappe les enfants des 2 sexes, et les femmes de plus de 20 ans, alors qu'elle n'atteint que rarement les hommes adultes (in 88). On a soulevé à son propos les théories les plus fantaisistes et les plus contradictoires. En 1966, grâce à de patients travaux, plusieurs chercheurs ont apporté des preuves irréfutables en faveur d'une théorie virale, admise actuellement par tout le monde. Sa transmission est en rapport avec le cannibalisme auquel se livrent ces populations, mais à cela s'ajoute un facteur génétique non encore bien élucidé (61).

Les affections virales réservent encore bien des surprises à la Médecine. Mais dans l'état actuel de nos recherches, nous ne connaissons aucun virus s'attaquant électivement, au sein d'une collectivité, à une seule catégorie de malades, en l'occurrence les kwashiorkors, et jamais aux maladies apparentées, les dénutris par exemple. L'anamnèse ne nous apprend rien de particulier chez les nourrissons "trembleurs" par rapport aux autres kwashiorkors : mais il pourrait tout de même s'agir d'une infection virale inap-

* Infection virale "à minima" (virus à basse virulence).

parente ou passée inaperçue, comme le préconise BROWN (23). Le tremblement en serait une complication plus ou moins précoce, et le kwashiorkor également (on connaît la fréquence du kwashiorkor après certaines maladies infectieuses, la rougeole par exemple.)

La récente publication des travaux de BAJPAI et de ses collaborateurs (121) sur l'étiologie virale du "Infantile Tremor Syndrome" ouvre la voie à de nouvelles recherches.

A défaut de preuves anatomo-pathologiques, il serait intéressant de procéder à des explorations neuroradiologiques plus poussées chez nos malades, afin de préciser l'état anatomique de leurs ventricules cérébraux. Jusqu'à présent un seul enfant a bénéficié d'une encéphalographie gazeuse (obs. 22) et un autre d'une artériographie carotidienne (obs. 5). Ces 2 examens sont trouvés normaux. La transillumination cérébrale serait l'examen de choix (143) mais sa pratique est encore peu répandue. La mise en évidence de dilatations ventriculaires associées à des atrophies corticales serait d'ailleurs un bien faible argument pour expliquer ces tremblements, puisqu'elles se rencontrent avec une fréquence non négligeable dans le kwashiorkor classique (178) ou chez des enfants dénutris (164) sans manifestations neurologiques . Cependant selon CHOROBSKI (33), certains tremblements et mouvements anormaux peuvent avoir une origine corticale ; KAUL (95) a suggéré aussi que l'hyper-réflexivité et l'apathie observées "peuvent traduire une participation corticale. Nous avons trouvé cette proposition très séduisante pour expliquer les formes convulsivantes de l'encéphalopathie aigue du kwashiorkor.

Par analogie, on peut évoquer ici une affection très connue des vétérinaires, la "Maladies des tremblements" du porcelet (73). Cette entité morbide est caractérisée par des tremblements permanents frappant spontanément l'ensemble d'une portée ou quelques porcelets seulement. L'évolution est bénigne, et la guérison sans séquelles survient au bout de 2 à 3 semaines. Un tel syndrome se rencontre aussi chez les petits agneaux, mais plus rarement que chez les porcelets. Son étiologie est très discutée, chaque Ecole ayant sa théorie. Actuellement la théorie nutritionnelle, carence protéinique ou vitaminique, et la théorie génétique, semblent céder la place à la théorie virale, mais le mécanisme intime d'une telle infection virale sub-clinique n'est pas encore bien élucidée. Parmi les lésions anatomiques, l'on retient surtout une hypoplasie cérébelleuse et une hypomyélinisation rachidienne, d'après les travaux histo-chimiques de EMERSON (1965), cité par GOUIN (73).

VIII - C O N C L U S I O N

a) Dans cette 4^e partie de notre travail, nous avons présenté et discuté quelques grands syndromes extrapyramidaux classiques chez le nourrisson. Certaines variétés de tremblements, comme le tremblement de l'hyperthyroïdie, le tremblement asthénique (17), le tremblement des maladies infectieuses (24) (87) (113) (120) ne méritent pas d'être citées ou discutées ici; de même, certains diagnostics sont à écarter définitivement:

- il ne s'agit pas d'un syndrome mégaloblastique, comme pouvait le faire penser l'anémie constamment associée, et le déficit en vitamine B₁₂ et en acide folique (5) (175) (67).
- il ne s'agit pas d'une hypocalcémie, ni d'une avitaminose connue
- il ne s'agit pas d'une conséquence directe du régime hyperprotidique donné à ces patients. Le syndrome survient à un moment où la stéatose hépatique a disparu ou en voie de l'être.

b) La théorie virale a été soulevée à propos d'autres tremblements (121) (73) très proches du syndrome de récupération du kwashiorkor. Elle trouve de plus en plus des partisans, surtout dans le cadre des "slow-virus infections" (61). L'action d'un tel virus, spécifiquement neurotrope serait très complexe: il a été décrit des phénomènes de démyélinisation des neurones corticaux... due à l'interférence du virus dans les synthèses protidiques, le tout favorisé par une immaturité enzymatique des structures cérébrales. (121).

Cette théorie qui fait appel à un agent viral encore

inconnu soulève plus de problèmes qu'il n'en résoud. Le manque de pièces anatomiques ne nous permet pas, malheureusement, d'apporter quelque contribution à cette théorie ; vraisemblable ailleurs, elle est en réalité peu soutenable dans le cadre du syndrome extrapyramidal du kwashiorkor, compte tenu des circonstances d'apparition de celui-ci et du rôle apparemment exclusif que semble y jouer la malnutrition. Il faudrait peut-être un jour nous résoudre à pratiquer des biopsies cérébrales chez les "trembleurs". Mais pour l'heure, cette pratique nous semble excessive et non justifiée.

c) Le magnésium, en raison de l'importance de plus en plus grande qu'on lui découvre dans les processus biochimiques des noyaux gris centraux (12) (168) (82), pourrait jouer un rôle à côté du trouble essentiel que nous cherchons à découvrir. Mais les trembleurs ne présentent pas un déficit périphérique en magnésium plus important que celui observé chez tout kwashiorkor. Si le magnésium intervient dans ce syndrome, ce serait par un mécanisme purement central et dont la démonstration ne sera pas aisée.

On sait que le taux de magnésium dans le L.C.R. ne reflète pas fidèlement le taux réel dans les structures cérébrales, d'accès malheureusement difficile sur le vivant.

Par ailleurs nous avons rappelé plus haut les travaux expérimentaux montrant que le cerveau des jeunes mammifères présente une sensibilité particulière au déficit en magnésium, de même qu'à toutes les "agressions" biochimiques. Il en est de même de celui du nourrisson.

Nous allons terminer cette 4^e partie par quelques considérations sur le rôle qui reviendrait au cerveau lui-même dans ces syndromes de tremblements propres à la première enfance (0 à 3 ans).

CONSIDERATIONS SUR LA CROISSANCE ET LA MATURATION BIOCHIMIQUE DU CERVEAU

L'étude de la croissance anatomique et la maturation biochimique du cerveau de l'enfant révèle des particularités qu'il convient de rappeler ici.

Elles expliquent peut-être la fréquence de cer-

taines manifestations neuropsychiques (convulsions, tremblements, retard mental) avant l'âge de 3 ans.

Si la vitesse de croissance du cerveau est maximum au cours de la vie intra-utérine, elle est encore importante de la naissance jusqu'à la deuxième année (fig. 14). Selon STOCH et SMYTHE (169) le poids moyen du cerveau à la naissance est de 350 g ; à 14 mois, il est de 900 g, et à cet âge, il a atteint 80% de son poids définitif. La courbe de croissance du cerveau devient moins raide au-delà de la 3^e année et après l'âge de 6 ans, la vitesse de croissance du cerveau est très lente. Le périmètre crânien évolue dans le même sens, et sauf rares exceptions, ce paramètre suffit pour apprécier le volume du cerveau.

Le kwashiorkor a son maximum de fréquence entre 18 et 24 mois, avons-nous dit. En réalité les premiers signes de la malnutrition commencent dès l'âge de 1 an ou même plus tôt, avec l'introduction des bouillies de céréales dans le régime pour compléter le lait maternel.

A cet âge où le cerveau est encore en pleine croissance, il ne peut manquer d'en ressentir les conséquences. Des travaux expérimentaux déjà classiques (194) ont montré, en effet que tout organe dans la période où sa vitesse de croissance est maximum, est particulièrement exposé, particulièrement sensible à toutes les agressions. C'est le cas du cerveau dans la première enfance (45,46).

Chaque espèce d'animal a son âge critique correspondant à cette période "de vulnérabilité élective " du cerveau.

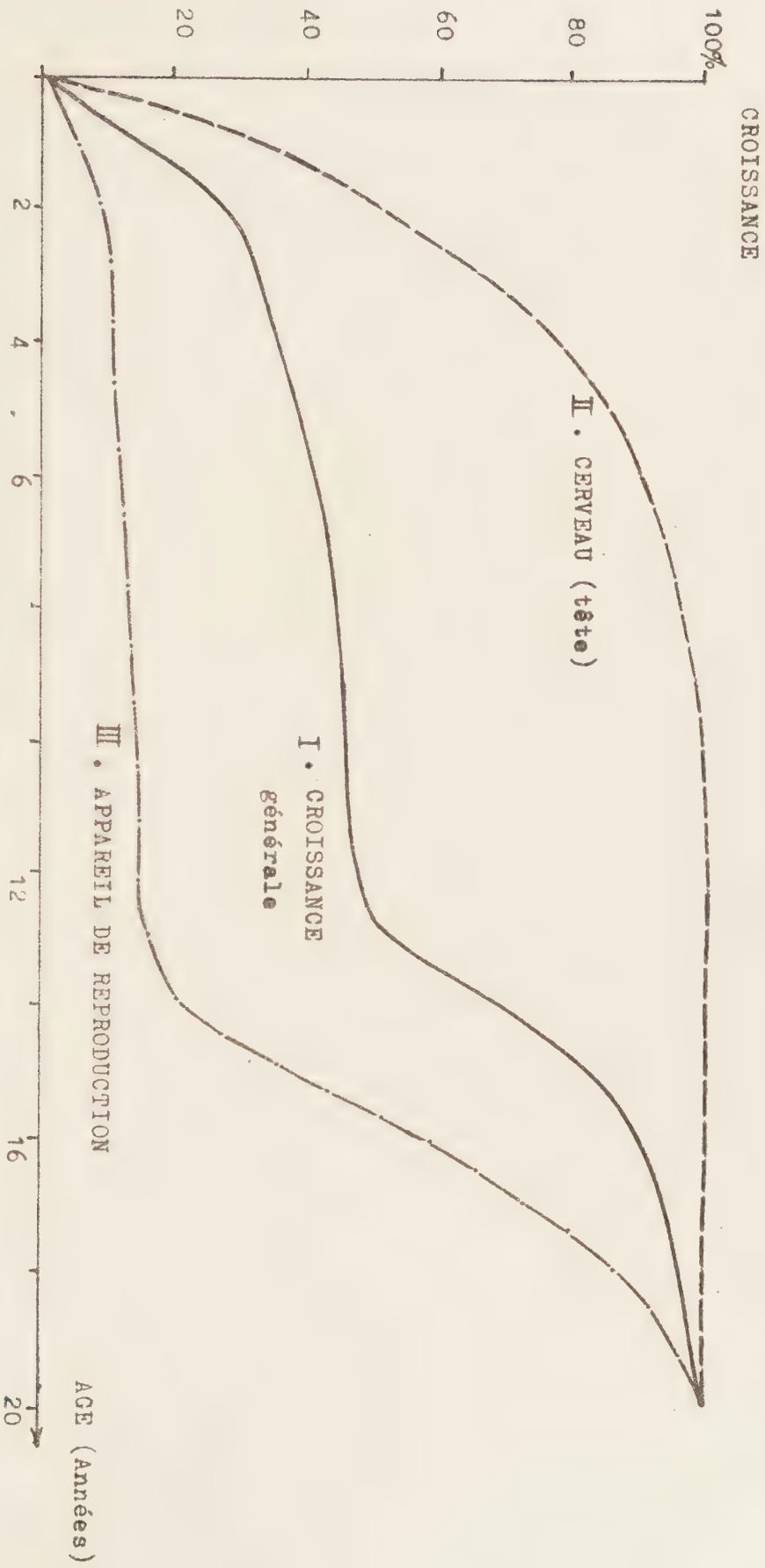


FIG. 14

La vitesse de croissance du cerveau est encore relativement importante entre 1 et 3 ans. Noter le ralentissement de la courbe après l'âge de 3 ans.

Ainsi WINICK (195) a montré que de jeunes rats recevant un régime hypocalorique pendant les 20 premiers jours de la naissance, accusent, à l'autopsie, une diminution très importante du nombre absolu de leurs cellules cérébrales. Une carence plus tardive, du 21 au 42e jour, provoque, non une diminution en nombre cellulaire mais une réduction irréversible du volume du cerveau. WINICK (194) constate aussi que "les âges sensibles ne sont pas les mêmes pour les diverses zones du cerveau du rat. Le cervelet est atteint dès l'âge de 6 jours, le cortex à 14 jours, la migration cellulaire vers l'hippocampe est retardée entre 14 et 17 jours". Pour WIDDOWSON (191) les effets de la malnutrition varient d'un organe à l'autre, et pour un même organe, ils dépendent du poids, de la taille, de la maturité fonctionnelle et anatomique. Nous trouvons peut-être là une explication de la plus grande fréquence chez nos malades, des syndromes extrapyramidaux par rapport aux autres régions du cerveau.

Toujours pour souligner l'importance de cette notion "d'âge sensible" ou de "zones sensibles", MASSE cite l'exemple de la phénylcétonurie. Traitée très tôt par un régime pauvre en phénylalanine, cette affection congénitale n'entraîne aucune conséquence sur le développement mental. Mais au bout de 2 à 3 ans de traitement, on peut réintroduire progressivement de la phénylalanine dans le régime sans provoquer des troubles. C'est donc la preuve que la sensibilité du cerveau à la phénylalanine baisse avec l'âge. Ceci expliquerait le fait que nous n'avons jamais observé de tremblements au-delà de l'âge de 3 ans, alors que le kwashiorkor n'est pas exceptionnel après cet âge.

Concernant l'influence immédiate de la malnutrition sur le cerveau, il faut rappeler que la multiplication des cellules nobles du cerveau, selon certains auteurs, n'est pas ter-

minée à la naissance et se poursuit durant la première année. Mais on ignore la nature exacte des cellules nerveuses qui conservent jusqu'au delà de la naissance un potentiel de division.

Expérimentalement, la malnutrition entraîne un arrêt de la multiplication des jeunes cellules cérébrales ainsi que de leur maturation biochimique et enzymatique. Le contenu en acide désoxyribonu cléique (DNA) de ces cellules est très diminué (46). Or récemment WINICK (197) vient de faire les mêmes constatations sur des cerveaux de nourrissons décédés de malnutrition. Certains des cerveaux examinés ont moins de 50 % du contenu normal en protéines (DNA et RNA).

Les travaux de WINICK démontrent de façon frappante que le cerveau du nourrisson, parce qu'il est en pleine croissance, est particulièrement vulnérable. Les troubles nutritionnels entraînent chez lui les mêmes conséquences que chez les petits mammifères. Ces constatations soulèvent de façon dramatique le problème des conséquences mentales du kwashiorkor.

Années	Âges Mois	Nombre de cas	Prédominance: masculine	Etat nutritif: régime alim.	Anémie	Durée	Intérêt
ZAPPERT (VIENNE)	1909	8 à 24	18	62%	Hypotrophie régime inadé- quat	3 mois	
GERBASI et autres ita- liens	1949 à 1953	15	Nombreux	seu sein ou lait de chè- vre	++	semaines	anémie mégaloblas- tique
KAHN AFRIQUE du SUD	1954 à 1965	7, à 36	16	82%	sein, lait artificiel maïs, Kwashi- kor guéris- sent	3 à 4 semaines	syndrome nouveau, déroutant
DIKSHIT INDE (HYDERABAD)	1957		25		régime végé- rien, dénutri- tion, malnu- trition	++	anémie mégaloblas- tique
POHOWALLA (INDE)	1960	5 à 18	61	60%	variable oc- currences dèmes 17% Dyspigmenta- tion 19%	45% des cas. anémie non méga- locytaire	gques jours à 3 à 4 mois d'encépha- lite
JADHAV (INDE) VELLORE	1952		6		pas de mal- nutrition	anémie mégalo- cytaire	gques semaines Déficit en B ₁₂
KAUL (INDE) (JABALPUR)	1963	6 à 24	23	74%	hypotrophie Retard psy- chomoteur sein, riz...	39%	9 à 30 j. B ₁₂ . Etiolo- gie complexe

(Suite)

SACHDEV (INDE) (AMRITSAR)	1965	6 à 36	102	61%	Sein Oedèmes= : 25%, marasme= : 12%, retard : Staturo pon- : géral	100%	3 semaines	Déficit : nutrition- : nol (malnu- : trition)
BAJPAI (INDE)	1968	6 à 30	134	71%	signes de mal : nutrition dans : 20% des cas	87%	3 j. à 225 : j. (moyen- : ne 51 j.)	Cause infec- : tieuse/nut- : tritionnel- : le.
INGLE (INDE)	1967		12		signes de mal : nutrition	+		Amino-aci- : durie
MATHUR	1969				malnutrition			
GARG et KAUL (INDE) (KANPUR)	1969	7 à 30	67	70%	régime varié : oedèmes 6% dys : pigmentation= : = 21 j.	100%	7 à 49 j. : (moyenne : 40 j.)	Théorie nu- : tritionnelle
MITRA et BAJPAI (INDE)	1970	5 à 24	19					Biopsie corticale, oncé- : phalographie gazeuse. : Un trouble du dévelop- : du cerveau/origine vira- : le.
NEW - DELHI								

TABLEAU N° 13

Bibliographie des tremblements du nourrisson

CINQUIEME PARTIE

ETIOPATHOGENIE

Kwashiorkor et acides aminés aromatiques P. 187

Rappel de la pathogénie des syndromes parkinsoniens P. 194

Commentaires sur la phénylcétonurie P. 197

Quelques particularités sur la phenylalanine

Enzymes et nutrition P. 201

Essai thérapeutique avec la L-Dopa P. 204

Synthèse P. 209

ESSAI D'EXPLICATION ETIOPATHOGENIQUE

Deux grandes étiologies restent en présence :

- 1° - Une infection virale, que nous avons déjà discutée. Parce que nous n'avons examiné aucune pièce anatomique cérébrale, et que d'autre part nous n'avons pas procédé systématiquement à des recherches virales complètes dans tous nos cas, nous ne pouvons l'éliminer formellement. Cependant, semble-t-il, une infection virale est peu probable.
- 2° - Un trouble du métabolisme des acides aminés. Cette théorie apparaît vraisemblable, compte tenu d'un certain nombre d'arguments solides :
 - Ce syndrome est constaté exclusivement dans le kwashiorkor, maladie carencielle par excellence.
 - Il n'a jamais été observé dans le kwashiorkor non ou mal traité.
 - C'est une manifestation rare, mais quand elle survient, c'est toujours à une période bien définie de l'évolution du kwashiorkor : la période de récupération clinique et biologique.
 - Elle est précédée et accompagnée d'une croissance pondérale rapide, voire excessive (150g à 250g de gain de poids par jour).
 - Dans presque tous les cas, sous l'action du régime hyperprotidique, le taux de protéinémie est doublé en une semaine, en moyenne.

Ces rapides transformations cliniques et biologiques attirent d'emblée l'attention sur le métabolisme des acides aminés. Certains syndromes extrapyramidaux, on le sait depuis quelques années seulement, sont secondaires à une viciation métabolique.

au niveau des noyaux gris centraux (8) (11). Il est donc logique de chercher l'origine du syndrome des tremblements parmi les troubles biochimiques connus du kwashiorkor. Nous n'avons eu du reste aucune difficulté

à préciser les acides aminés en question et le niveau où le trouble apparaît dans leur métabolisme. Le trouble essentiel pourrait résulter aussi bien de leur carence que de leur excès dans le régime incriminé, ou d'un déficit enzymatique.

1 - Mouvement des acides aminés dans le kwashiorkor

Depuis la description princeps faites par Cecily WILLIAMS en 1935 (192) qui a présenté le kwashiorkor comme une entité clinique due à une carence protidique, de nombreux chercheurs à travers le monde ont entrepris d'en préciser tous les stigmates biologiques. Malheureusement, comme le souligne EDOZIEN (50), le kwashiorkor sévit dans des pays qui, récemment encore, étaient mal équipés pour entreprendre des travaux biochimiques complexes et onéreux. Si les premières études sur l'amino-acidémie et l'amino-acidurie avant et pendant le traitement du kwashiorkor datent de 1955 (30), ce n'est que dans les dernières années que des résultats fermes et unanimement admis ont été acquis. La liste des chercheurs est longue, mais en Afrique noire, parmi les travaux les plus importants, il faut signaler ceux de WHITEHEAD en Ouganda (189), de EDOZIEN au Nigéria (50), de HANSEN en Afrique du Sud (156) et de VIS et DUBOIS au Congo (183). Les points essentiels de leurs constatations rejoignent ceux signalés dans d'autres continents, en Amérique latine (38.) (79), en Inde (163) ou ailleurs (148) (186).

Le kwashiorkor est de toutes les maladies carencielles ou dysmétaboliques, celui qui présente l'image biochimique

la plus complexe et la plus variable. D'une façon générale, tous les acides aminés essentiels trouvés dans le plasma au cours du kwashiorkor non traité se trouvent à des concentrations très faibles, à peine la moitié de leur taux normal (52). Il est important de noter que cette diminution, si elle porte sur tous les acides aminés essentiels, ne revêt pas la même importance d'un acide aminé à l'autre. Certains sont indécélables dans le sérum à la phase aiguë de cette affection : il s'agit des acides aminés aromatiques : l'histidine, la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane. Ce sont ces 3 derniers acides aminés aromatiques qui sont les plus touchés dans le kwashiorkor, et ce sont précisément eux qui sont incriminés dans les syndromes parkinsoniens ou dans la maladie de Parkinson.

2 - Métabolisme des acides aminés aromatiques dans le kwashiorkor.

Tous les auteurs sont unanimes à reconnaître que ce sont les acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine et tryptophane) qui montrent les plus importantes anomalies avant et pendant le traitement du kwashiorkor. Dès 1955, HOLT, SNYDERMAN et CHEUNG (30) après avoir constaté que l'hyperaminoacidurie persiste dans le kwashiorkor durant la période de récupération, signalent pour la première fois que la conversion de la phénylalanine en tyrosine semble très compromise dans cette affection. Ils évoquent l'hypothèse d'un déficit en phénylalanine hydroxylase, l'enzyme responsable de cette conversion. En 1957 SENEAL (159) chez les kwashiorkors dakarois hospitalisés dans le Service de Pédiatrie de DAKAR (donc sur un échantillon identique au nôtre à tous points de vue) constate que à l'admission 5

enfants malnutris sur 17 éliminent la phénylalanine dans les urines, alors que cet acide aminé se trouve à l'état de traces dans le plasma. SENECAI, dans ce travail préliminaire, a mis l'accent sur le fait que, lors du traitement hyperprotidique, il peut exister une aggravation transitoire de l'hyperaminoacidurie ; par ailleurs, donnant à ces enfants un régime où l'équilibre entre acides aminés n'est pas respecté, il constate que "le manque de quelques acides aminés entraîne un défaut du métabolisme et une élimination accrue de certains autres". CRAVIOTO (38) au MEXIQUE (1958) signale que le trouble biologique majeur du kwashiorkor concerne le métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine. Le taux sérique de cette dernière est très lent à revenir à des chiffres normaux lors du traitement (en moyenne 29 jours, selon CRAVIOTO.)

En 1962, WHITEHEAD (189) à CAMPALA s'intéresse aux acides aminés aromatiques, particulièrement à la phénylalanine. Pour lui, le déficit en phénylalanine hydroxylase est une évidence. Il démontre que l'enfant atteint de kwashiorkor est incapable de métaboliser une dose-test de phénylalanine, et se comporte à ce point de vue comme l'enfant atteint de phénylcétonurie. Par des travaux biochimiques approfondis, il met en évidence en 1963 (42) et en 1964 (190) que les stigmates biochimiques sont pratiquement les mêmes dans le kwashiorkor et dans la phénylcétonurie, ce qui suppose le même déficit enzymatique.

EDOZIEN, en 1960 (50) et en 1965 (53) découvre les mêmes anomalies des acides aminés aromatiques dans le kwashiorkor. Il pense que le déficit enzymatique peut résulter soit de l'absence (ou d'une réduction) de la synthèse protidique

de cet enzyme, soit d'une carence en acide folique et en pyridoxine (53) (175).

Un déficit en phénylalanine hydroxylase entraîne évidemment des répercussions sur le métabolisme de la tyrosine. Or cet acide aminé présente lui-même un métabolisme très perturbé dans le kwashiorkor, qui a fait évoquer également un déficit en tyrosine hydroxylase (30) (190) (53). VLS (182) dans sa thèse d'Agrégation consacrée aux hyperamino-aciduries de l'enfance, écrivait à ce propos : "le taux de la tyrosine est plus abaissé encore que celui de son précurseur essentiel, dans le plasma et dans les urines. Il pourrait y avoir une diminution de la conversion de la phénylalanine en tyrosine au niveau hépatique et par conséquent aussi en ces dérivés de la tyrosine que sont les mélanines, l'adrénaline..." Il poursuit plus loin : "Après traitement protéique, les taux des acides aminés plasmatiques redeviennent normaux, sauf quelques-uns comme celui de la tyrosine qui reste nettement abaissé".

WHITEHEAD (190) et EDOZIEN (53) ont pu, du reste, identifier et doser dans les urines des enfants traités pour kwashiorkor un grand nombre de métabolites anormaux, traduisant un bloc métabolique au niveau du catabolisme des acides aminés aromatiques. Il est certain, dans ces conditions que la synthèse de la α -hydroxyphénylalanine (ou DOPA) est déficitaire.

De même pour SIQUIERA (163), le fait le plus frappant est que, dès absorption de phénylalanine (0,3 g/Kg) l'enfant atteint de kwashiorkor élimine dans ses urines de grandes quantités d'acide phénylpyruvique, de phénylalanine de tyrosine ainsi que d'autres métabolites qui en dérivent (tableau 14) : acide phényl-lactique, acide phénylacétique et phénylacétyl-glu.

tamique. La présence d'acide phényl-acétique peut donner aux urines une odeur caractéristique. Comme l'ont signalé WHITEHEAD et MILBURN (189) le test au perchlorure de fer (Fe Cl_3), qui est positif chez le nourrisson atteint de phénylcétonurie congénitale, l'est aussi dans le kwashiorkor traité. EDOZIEN et OBASI (53) confirment cette présence d'acide phénylpyruvique dans les urines lors de l'administration de protides à des kwashiorkors, mais ils précisent qu'il faut donner des doses d'environ 0,5 g/Kg/jour de phénylalanine pour positiver le test au perchlorure de fer.

Parmi les dérivés de la phénylalanine retrouvés de façon anormale dans le sang et dans les urines lors de la carence en phénylalanine hydroxylase, il faut mentionner tout particulièrement la phényl-éthyl-amine, formée par décarboxylation. Toxique pour le système nerveux, elle entraîne expérimentalement un tremblement, une hyperreflectivité, des convulsions. C'est à la phényl-éthyl-amine que l'on attribue généralement les signes neurologiques de la phénylcétonurie congénitale (101) (in 182), mais la chose n'est pas formellement prouvée.

Le déficit en phénylalanine hydroxylase (ou son inactivité) est donc certain dans le kwashiorkor, à l'instar de plusieurs autres enzymes, mais le déficit devient plus aigu - ou l'intolérance à la phénylalanine plus sélective - lors de l'apport protidique : on retrouve alors les mêmes anomalies biochimiques que dans la phénylcétonurie congénitale. Cliniquement, ces deux affections comportent d'ailleurs beaucoup de points communs (dépigmentation des cheveux, hypertension, retard psychomoteur).

Mais il existe aussi un déficit en tyrosine hydroxylase dans le kwashiorkor, comme nous l'avons dit plus haut. D'un tel déficit il découlerait un trouble général du métabolisme des catécholamines (), et par conséquent du système dopaminergique. Cette hypothèse donnerait au syndrome extrapyramidal du kwashiorkor la même base biochimique que les syndromes parkinsoniens.

Nous exposerons donc une comparaison biochimique et pathogénique entre syndrome parkinsonien, phénylcétonurie congénitale et tremblement du kwashiorkor.

() Il a été démontré que d'autres hormones centrales sont perturbées dans le kwashiorkor : BEAS (14) et BECKER (15), PIMSTONE (136)

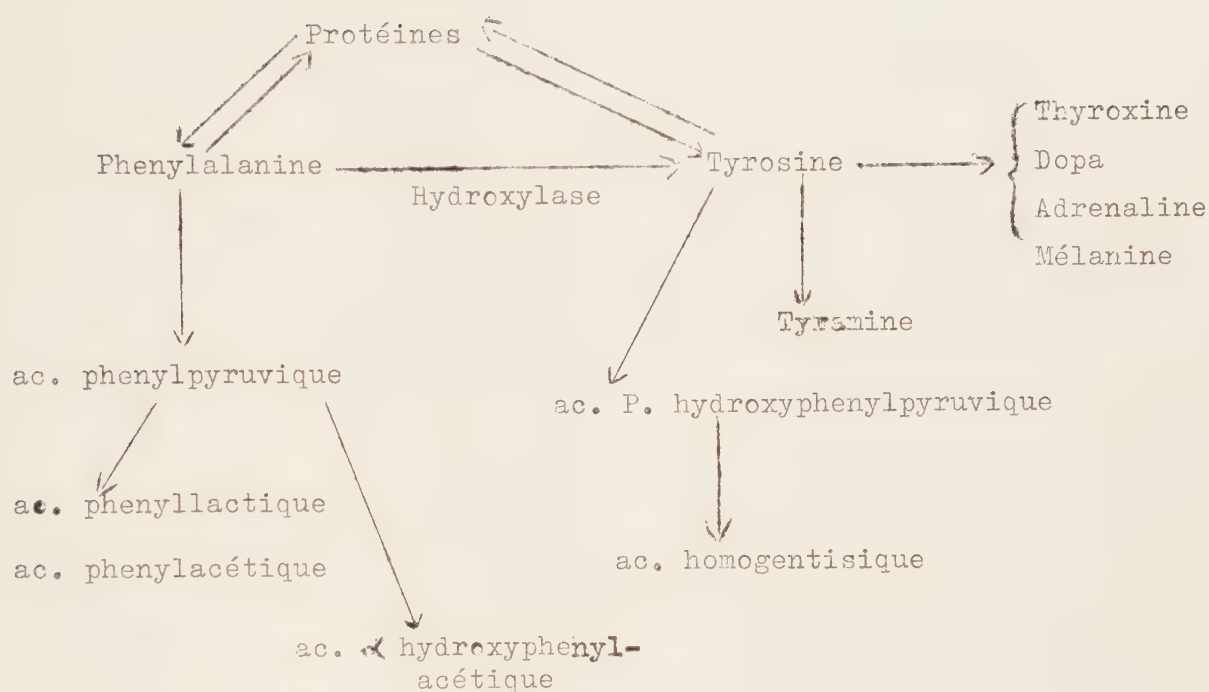


Tableau 14

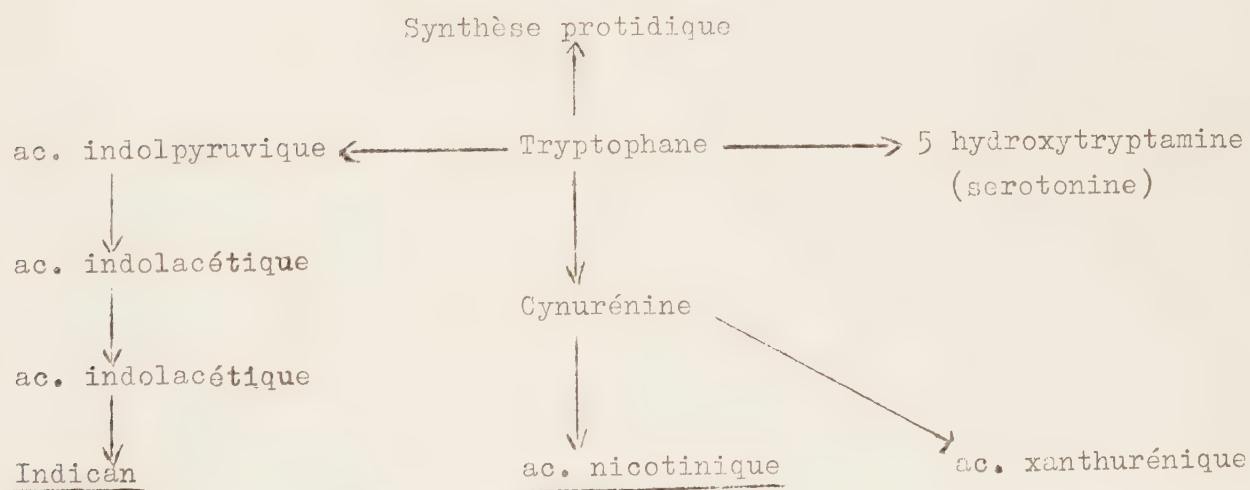
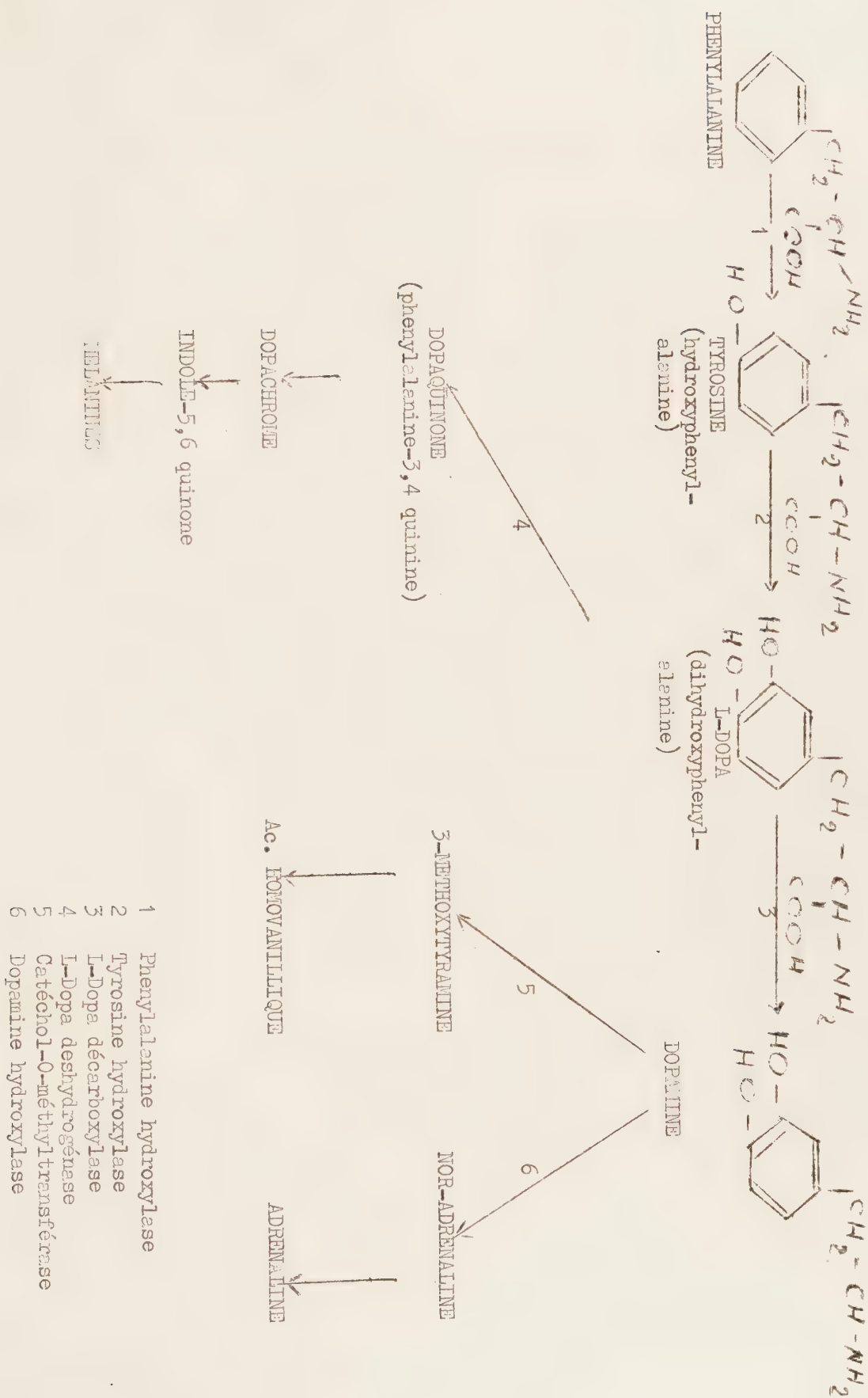
Métabolisme de la phenylalanine

Tableau 14 (bis)

Métabolisme du tryptophane



RAPPEL DE LA PATHOGENIE DES SYNDROMES PARKINSONIENS

Depuis le siècle dernier, les anatomo-pathologistes ont constaté que le Locus Niger est l'élément le plus atteint dans la maladie de Parkinson . TRETIAKOF (1919) (173) a signalé l'existence d'une lésion de tout le système pigmentaire du tronc cérébral (nous savons aujourd'hui que la synthèse de ce pigment mélanique a un tronc commun avec celle des catécholamines).

En 1960, une année après que CARLSSON ait démontré que la répartition cérébrale de la dopamine est très différente de celle de la nor-adrénaline, EHRINGER et HORNYKIERVICZ (VIENNE) ont constaté que chez les sujets atteints de la maladie de Parkinson, le taux de dopamine est anormalement bas dans le Striatum comme dans le Locus Niger. Cette découverte connut un immense retentissement. Plusieurs équipes de chercheurs, à travers le monde, conjuguent leurs efforts et aboutissent à des conclusions formelles : l'existence d'une voie nigro-striatale dopaminergique dont le dysfonctionnement est à la base du syndrome parkinsonien. Dès 1960, on en tire des déductions thérapeutiques avec l'emploi de la L-Dopa. Mais c'est seulement en 1967, grâce à COTZIAS et COLL, que l'efficacité de ce produit sera admise sans équivoque.

En fait, la physiopathologie du syndrome parkinsonien est trop complexe pour être détaillée dans ce travail. Seuls certains aspects biochimiques seront rappelés ici, en raison de leur importance pour l'éclaircissement du syndrome extrapyramidal du kwashiorkor. Les syndromes parkinsoniens sont dûs à une anomalie métabolique cérébrale qui se situe à un stade qui précède la L-Dopa. L'on pense actuellement à la possibilité d'un

déficit enzymatique portant sur la tyrosine-hydroxylase qui préside à la transformation de la tyrosine en L-Dopa. Or la tyrosine, est un acide aminé particulièrement touché pendant le kwashiorkor et même pendant l'émélioration clinique du kwashiorkor (30) (38) (42) (50). Un déficit en tyrosine hydroxylase de correction difficile, n'est pas à écarter dans cette affection, à l'instar du déficit en phenylalanine hydroxylase (182).

BARBEAU (8) qui est l'un des pionniers dans l'élaboration de la physiopathologie de la maladie de Parkinson, a insisté dès 1961 sur le fait que la maladie de Parkinson n'est pas seulement une atteinte des structures cérébrales, mais qu'elle implique aussi un trouble global du métabolisme des catécholamines périphériques comme cérébrales. En effet l'excrétion urinaire de dopamine libre est très diminuée chez les Parkinsoniens (10). Mais ces auteurs canadiens vont encore plus loin : ils pensent que le déficit en dopamine n'explique pas tout dans la maladie de Parkinson, mais qu'il est "nécessaire de faire entrer en ligne de compte l'existence plus que probable d'un déséquilibre entre les différents systèmes neuro-hormonaux, celui de la dopamine, de la sérotonine et de l'acétylcholine". Il est admis aujourd'hui que seule l'akinésie est la conséquence clinique directe du déficit en dopamine au niveau du striatum, alors que le tremblement et la rigidité sont dûs au mauvais fonctionnement d'autres systèmes sur lesquels la dopamine joue plutôt un rôle modulateur. BARBEAU (11) a écrit récemment : "Tout dérangement dans un système neuro-hormonal se reflète immédiatement par une rupture de l'équilibre précaire qui existe avec les autres systèmes". Le dysfonctionnement hormonal au niveau des structures cérébrales semble certain chez le parkinsonien : il intéresse tout le métabolisme des catécholamines. Il en est de même dans le kwashiorkor. De même, le taux des

des hormones de croissance (S.T.H., H.G.H.), par exemple, est anormalement élevé dans le sang des enfants malnutris, d'après PIMSTONE (136) et BEAS (14). BECKER (15) a aussi signalé cette anomalie endocrinienne : il a constaté que le taux des hormones de croissance est inversement proportionnel au taux de l'albumine plasmatique, et qu'à la période de récupération, l'élévation du taux d'albuminémie entraîne une chute de celui des hormones de croissance.

Si la maladie de Parkinson implique un trouble général du métabolisme des catécholamines et un déséquilibre entre les différents systèmes neuro-transmetteurs du cerveau, le rôle de la dopamine au niveau du néo-striatum reste primordial dans cette rupture de l'"état d'équilibre et d'homéostatisme" (11). Tout cela se vérifie également au sujet des syndromes parkinsoniens toxiques : ainsi il est bien établi que "c'est par leur interférence dans le système dopaminergique que certains neuroleptiques entraînent des syndromes extrapyramidaux". (102)

En résumé, les troubles du métabolisme de la phénylalanine constatés dans le kwashiorkor, associés éventuellement à d'autres perturbations hormonales (45) pourraient engendrer un déficit transitoire en dopamine chez certains kwashiorkors et expliqueraient le syndrome extrapyramidal qui en résulte. Cette théorie rapproche la manifestation extrapyramidale du kwashiorkor des syndromes parkinsoniens.

Un tel lien n'est pas pour étonner, puisque la clinique nous a permis de le soupçonner. En effet, malgré les apparences, il existe dans le tremblement observé chez nos enfants une composante de repos qui est plus proche du tremblement parkinsonien que de n'importe quel autre. L'étude polygraphique est concluante sur ce point. D'autre part, l'hypertonie plasti-

que, l'hyperréflexivité, la présence parfois d'un réflexe naso-palpébral exagéré, l'aspect figé de ces enfants constituent un ensemble seméiologique typiquement parkinsonien. KAHN (91), KAUL (95) et GERBASI (65) avaient fait eux aussi ce rapprochement, et le mot "Parkinsonism-like" revient souvent dans leur texte.

COMMENTAIRES SUR LA PHENYLKETONURIE

L'inactivité d'un enzyme, la phenylalanine hydroxylase serait, à l'origine du syndrome extrapyramidal du kwashiorkor. Cette inactivité peut être due :

- soit à une synthèse insuffisante ou à une absence plus ou moins totale de synthèse, liée à la carence en certains matériaux indispensables (Acides aminés, oligo-éléments)
- soit à la présence d'un inhibiteur de l'enzyme
- soit à la synthèse d'une molécule enzymatique qualitativement altérée.

La première éventualité est la plus probable. Il a été en effet prouvé que certains enzymes sont effondrés dans le kwashiorkor, alors qu'une molécule de structure anormale ou la présence d'un inhibiteur n'a jamais été démontrée.

L'état actuel des connaissances sur la phenylcétonurie permet de faire un rapprochement entre les troubles biochimiques dans cette affection et ceux observés dans le kwashiorkor. Rappelons que le tableau clinique de cette affection congénitale comporte des signes neurologiques : agitation continuelle, mouvements anormaux incessants, violents balancements du tronc d'avant en arrière. L'examen neurologique montre une hypertonie musculaire, des reflexes ostéotendineux vifs, mais le tremblement des extrémités n'est pas signalé dans tous les cas.

Cette affection, la plus fréquente des "erreurs innées" du métabolisme, continue d'être l'objet de nombreuses recherches biochimiques. Il s'agit, rappelons-le, d'un déficit ou d'une inactivité de la phenylalanine hydroxylase, ce même enzyme dont WHITEHEAD (189) soupçonne le déficit dans le kwashiorkor. En fait pour transformer la phenylalanine en tyrosine, on pense aujourd'hui qu'il faut non seulement la phenylalanine hydroxylase, mais encore la présence de dihydroptéridine réductase. Celle-ci n'agit qu'en présence de certains facteurs dont la nicotinamide et l'acide folique (177). Ce dernier est aussi déficitaire dans le kwashiorkor (175).

Le déficit en phenylalanine hydroxylase entraîne une accumulation de phenylalanine ou de ses dérivés dans les tissus. C'est cette accumulation qui est responsable de nombreux autres troubles métaboliques.

CHIRIGOS (32) a prouvé que l'excès de phenylalanine inhibe la pénétration de la tyrosine et de certains autres acides aminés dans le tissu cérébral.

NEAME (125) utilisant des tranches de cerveau a confirmé le travail de CHIRIGOS. Il signale, en plus, une inhibition du transport du 5 hydroxytryptophane. JERVIS (89) a constaté récemment un abaissement du taux de la 5 hydroxytryptamine ou serotonine, ce qui traduit une altération secondaire du métabolisme du tryptophane chez l'enfant atteint de phenylcétonurie.

D'après les expériences de CARVER et WITTON (27) sur le rat, une hyperphenylalaninémie provoquée entraîne de graves perturbations dans le mouvement des monoamines cérébraux.

De même, d'après BOYLEN (22), l'excès d'acide phenylpyrunique qui existe dans les troubles du métabolisme de

la phénylalanine provoque une inhibition de l'activité des catécholamines.

Au total, dans la phénylcétonurie, le déficit en phénylalanine-hydroxylase perturbe non seulement le métabolisme de la phénylalanine, mais aussi celui de la tyrosine et du tryptophane. Or, dans le kwashiorkor, on retrouve pratiquement les mêmes anomalies biochimiques dans le métabolisme de la tyrosine et du tryptophane.

xxxxxxxxxxx

xxxx

xx

Certains auteurs ont signalé des effets inattendus obtenus avec la phénylalanine. Nous citons deux exemples qui semblent étayer l'hypothèse de la responsabilité de cet acide aminé dans le syndrome de récupération du kwashiorkor.

COTZIAS, auteur de remarquables recherches sur la maladie de Parkinson, a attiré l'attention en 1967 (37) sur un trouble important du métabolisme de la phénylalanine chez les Parkinsoniens. Il a constaté notamment qu'une faible dose de cet acide aminé suffit pour aggraver les tremblements.

C'est là, d'une part, un argument important en faveur d'une toxicité particulière ou d'une "intolérance sélective" de cet acide aminé ou de ses dérivés dans certaines affections. D'autre part, cet acide aminé ou ses dérivés (probablement la phényl-éthyl-amine, dont nous avons déjà parlé, page 191), semblent jouer un rôle dans les tremblements.

A propos de l'anémie dans le kwashiorkor nous pouvons faire une dernière déduction mettant en cause la phénylalanine. Cette anémie a été attribuée à divers facteurs (voir page 152). Mais la plupart des auteurs pensent actuellement que, si l'hypoprotidémie n'est pas seule en cause, c'est elle qui joue cependant le rôle essentiel (54) (18). Or cette anémie persiste longtemps malgré le régime hyperprotidique. Parfois même, l'introduction des protides l'aggrave transitoirement ou la fait apparaître dans les cas où elle n'existait pas à l'admission de l'enfant. Donc ce n'est pas l'hypoprotidémie en tant que telle qui joue un rôle dans ces anémies, mais plutôt la carence en un ou plusieurs acides aminés spécifiques.

Nous avons signalé avoir rencontré parfois dans ces anémies du kwashiorkor trembleur ou non, des promyelocytes et des myelocytes géants et vacuolés, ainsi que des anomalies importantes de la lignée erythroblastique. da SILVA (*) décrit les mêmes anomalies dans le kwashiorkor et les présente comme habituelles dans cette affection. Or, un tel aspect du myelogramme serait typique des carences en phénylalanine, selon INGALL et COCKBURN (83), (34).

SYNTHESE.

Dans les syndromes parkinsoniens de diverses étiologies, dans la phénylcétonurie congénitale et dans le kwashiorkor traité par un régime protidique, on retrouve les mêmes anomalies biochimiques expliquées par un trouble aigu ou chronique du métabolisme des acides aminés aromatiques. Les biochimistes évoquent naturellement les mêmes déficits enzymatiques : une disparition totale ou partielle transitoire ou définitive de la phénylalanine hydroxylase ou de la tyrosine hydroxylase.

(*) da SILVA (C.C.), BAPTIST (PH.D.) Tropical Nutritional Disorders of infants and children. 1 vol., 226 pages. Charles C Thomas Publisher, U.S.A. 1969, Page 78 - 79.

ENZYMES ET NUTRITION

Nous avons fondé notre étiopathogénie sur des déficits enzymatiques (soit un déficit en phénylhydroxylase, soit un déficit en tyrosine hydroxylase, ou les deux associés). De tels déficits, il faut le souligner, n'ont rien d'exceptionnel dans certaines affections, et dans la malnutrition en particulier. Ils sont même un des moyens de lutte "de l'organisme, ainsi que l'ont démontré VON MURALT (124) et AEBI (1) au dernier symposium sur la malnutrition protidique et calorique (LAUSANNE, 6 et 7 septembre 1968).

En cas de carence alimentaire, et surtout de carence protidique, l'organisme humain se défend en utilisant les réserves d'organes secondaires pour maintenir la survie fonctionnelle d'organes plus importants, et surtout le cerveau et le coeur. Ce mécanisme d'adaptation permet le maintien en vie de millions d'humains luttant chaque jour contre la faim. La malnutrition est un véritable danger pour la composition et la taille de la matrice protéique de l'organisme vivant ; au même titre qu'une agression extérieure ; elle engendre diverses réactions "homéostasiques". Celles-ci peuvent être synergiques sur un organe effecteur, et antagoniste sur un autre.

Selon OLSON (130) deux aspects du rôle des enzymes doivent être distingués dans la malnutrition :

- insuffisance d'apport vitaminique pour jouer le rôle de co-enzymes dans l'organisme
- insuffisance d'apport protéique pour la construction d'apo-enzymes.

La chute d'une activité enzymatique peut résulter d'un défaut de coenzymes, d'un défaut de protéines ou des deux. Dans tous les cas, il y a détournement des protéines d'autres sources pour couvrir les besoins des synthèses enzymatiques vitales. OLSON a démontré que les vitamines liposolubles A, D, E, K peuvent contrôler la synthèse protidique d'apoenzymes spécifiques. Il apparaît très vraisemblable que les vitamines K et E agissent au niveau génétique sur le DNA dépendant de la synthèse RNA, en agissant sur les processus de transcription-transport. (Rappelons que la vitamine E avait été soupçonnée d'être à l'origine de plusieurs signes du kwashiorkor, dont l'anémie). Récemment, NIREMBERG (cité par OLSON) suggère que des modifications du code génétique pourraient jouer comme des facteurs régulateurs ou déclencheurs de la synthèse protidique. C'est dire la complexité actuelle du problème des modifications enzymatiques dans le kwashiorkor.

Pour AEBI (1) l'activité d'un enzyme particulier dans un certain type de tissu dépend de nombreux facteurs : hérédité, âge, sexe, régime alimentaire et environnement. Cette activité est donc en équilibre entre plusieurs facteurs synergiques et antagonistes. Un changement de régime peut affecter le niveau d'activité d'un enzyme dans plusieurs directions différentes, d'après HESS et BRAND cités par OLSON. La théorie de "allosteric Inhibition or activation" mérite d'être évoquée ici : un léger changement dans la structure d'une molécule enzymatique peut entraîner une diminution ou une augmentation drastique de son activité spécifique ou de son affinité envers un substrat particulier.

L'inhibition ou l'activation allostérique représente le mécanisme de régulation le plus efficace de certains systèmes

enzymatiques (1). Une très légère modification de la molécule d'un enzyme (la phenylalanine hydroxylase par exemple) peut entraîner, par le jeu de l'inhibition allostérique, une réduction considérable de l'activité de cet enzyme, même synthétisé en quantité normale. Tout se passerait alors comme si cet enzyme est déficitaire.

Mais le mécanisme de régulation n'est pas le même d'un organe à l'autre, ce qui explique les différences de concentrations enzymatiques. A ce propos l'antagonisme foie - muscles est bien démontré (124). Malheureusement, les systèmes enzymatiques des structures cérébrales sont peu accessibles, et n'ont été encore l'objet d'aucune étude sérieuse.

C'est dans les mécanismes de régulation enzymatique que l'on doit chercher la réponse à la question si souvent posée : pourquoi certains kwashiorkors tremblent, alors que d'autres, dans les mêmes circonstances ne tremblent pas. Puisque la régulation enzymatique est sous contrôle génétique (1, 124, 130), on ne doit pas s'étonner d'observer des variations particulières.

ESSAI THERAPEUTIQUE AVEC LA L-DOPA (étude préliminaire)

1 - Généralités

A partir de l'hypothèse qu'un déficit, enzymatique aigu et transitoire dans le métabolisme de la phénylalanine pourrait être à l'origine du syndrome extrapyramidal du kwashiorkor il est logique de chercher à savoir si un traitement substitutif par la L-Dopa transforme l'évolution de ce syndrome. On sait que la L-Dopa - un précurseur de la dopamine - seule capable de franchir la barrière héméo-encéphalique, est un nouveau produit venu s'ajouter depuis une dizaine d'années à la longue liste des anti-parkinsoniens. Son intérêt est considérable, puisqu'il confirme de façon irréfutable les nombreux travaux physiopathologiques qui font jouer au déficit en dopamine un rôle de premier plan dans la genèse de la maladie de Parkinson, et d'une façon générale, dans celle de tous les syndromes parkinsoniens et de certains syndromes extra pyramidaux toxiques (intoxication manganique) (118).

Nous avons cependant quelques appréhensions à entreprendre un tel essai : d'abord parce que la L-Dopa, à notre connaissance n'a jamais été administré à des nourrissons, et ses effets secondaires ne sont pas négligeables chez l'adulte ; ensuite, la L-Dopa n'atteint sa pleine efficacité que vers la 3^e semaine du traitement alors que les tremblements du kwashiorkor commencent à s'épuiser spontanément dans un délai moyen de 3 à 4 semaines. Son action sur les tremblements est retardée : si elle fait disparaître rapidement l'akinésie et l'hypertonie, elle n'améliore le tremblement que secondairement ; on a observé d'ailleurs parfois une aggravation transitoire de celui-ci au début du traitement (103) (21). Par ailleurs, nous n'avons aucune expérience de la posologie efficace chez nos "trembleurs".

Nous avons donné la L-Dopa à 4 nourrissons "trembleurs":

il s'agit de M'bène N'G. -obs. 24), Clément C. (obs. 24), Aliou HANN (obs. 22), et d'un dernier cas de tremblements hospitalisé tout récemment.

La L-Dopa (Larodopa, lab. Roche, comprimés sécables à 500 mg) a été administré per os, à la dose de 125 mg par jour pendant respectivement 15 à 30 jours chez les deux premiers malades (obs. 24 et 25). Le 3^e malade a reçu 125 mg par jour pendant 3 semaines puis 250 mg pendant 12 jours. Enfin, le 4^e malade a été l'objet d'un essai plus audacieux ; il a reçu des doses relativement fortes : parti de 250 mg par jour, nous avons atteint progressivement 1500 mg le 7^e jour et maintenu cette posologie pendant 5 jours.

2 - Résultats. Ils ont été interprétés avec toutes les nuances et la prudence nécessaires. Le 1^{er} enfant (obs. 24) traité à partir du 19^e jour du tremblement, a vu celui-ci disparaître complètement au bout de 2 semaines. Chez le 2^e malade (obs. 25) on peut affirmer que la L-Dopa a été tout à fait inefficace pendant les 3 premières semaines ; mais quand la posologie a été doublée (250 mg/jour) les tremblements ont paru diminuer rapidement d'intensité. Cependant ils persisteront encore, de façon très atténuée, pendant 18 jours.

Le 3^e malade (obs. 22) présentait plutôt un "tic" de tremblements provoqués sur lequel le L-Dopa n'a eu aucune action (obs. 22).

C'est le dernier malade qui va retenir notre attention. Il présentait des tremblement qui, à en juger par la fréquence (12 c/s) et l'amplitude, pourraient durer plusieurs se-

maines ou mois. La L-Dopa l'a fait disparaître complètement au 10^e jour de l'essai (2 jours après avoir atteint la dose de 1500 mg/jour. Au 14^e jour nous arrêtons l'administration de ce produit pour voir si les tremblements reprendront. Effectivement à partir du 17^e jour, l'enfant présente de nouveau des tremblements fins, sporadiques, provoqués par les émotions et les mouvements. Ils disparaîtront spontanément au bout d'une semaine et demie.

Ce résultat nous a paru assez significatif. La brusque disparition des mouvements au 10^e jour est un fait inhabituel : d'ordinaire les tremblements s'épuisent très progressivement. Leur retour quatre jours après l'arrêt de la L-Dopa, est encore plus inhabituel, et n'avait été jamais observé dans l'évolution spontanée. Nous nous proposons d'appliquer, pour les prochains cas, un schéma thérapeutique qui démontrera de façon plus explicite l'action de ce produit.

La L-Dopa améliore également le psychisme de ces nourrissons "trembleurs", qui deviennent plus gais et moins hypokinétiques dès la 1^{ère} semaine du traitement. Ce changement apporté par la L-Dopa n'est pas négligeable ; le visage figé de ces malades et leur immobilité impressionnent beaucoup leurs parents. De faibles doses de Larodopa semblent efficaces, mais nous ignorons encore la dose optimum pour éviter certains effets secondaires.

3 - Effets secondaires

Le produit est bien supporté au point de vue tolérance digestive. Nous n'avons eu à constater aucun cas de vomissements ou de diarrhée ou de coliques. L'appétit est conservé, la prise quotidienne de poids est restée excellente.

Nous n'avons pas observé non plus les dyskinésies paradoxales qui constituent la manifestation la plus fâcheuse rencontrée au cours des traitements par la L-Dopa (21) (103).

Tous nos malades sont suivis biologiquement au point de vue tolérance hépatique et rénale, ainsi que par des radiographies thoraciques, des électro-encéphalogrammes et des électrocardiogrammes. Nous y reviendrons dans une publication ultérieure plus détaillée. Seuls certains effets cardiovasculaires paraissent à craindre. Ils ont été modérés chez le 2^e malade (obs. 25) qui recevait 125 mg/jour de L-Dopa et plus inquiétants chez le dernier patient qui en recevait des doses plus fortes. Il s'agit non pas de collapsées, ni même d'une diminution des chiffres de la tension artérielle, comme on s'y attendrait, mais de leur augmentation, de l'ordre de 2 à 3 mm de mercure. Seul Aliou D. (obs. 22) a présenté des variations dans les deux sens : avant traitement : 8/4 ; 1^{ère} semaine du traitement : 9/5 ; 2^e semaine : 6/3 ; 3^e et 4^e semaine : 8/4. La fréquence cardiaque est restée la même chez un seul malade (obs. 24) ; elle est augmentée chez les 3 autres. Des signes d'une certaine gravité ont été constatés chez le dernier malade, manifestement en rapport avec la posologie élevée. Il s'agissait d'un éréthisme cardiaque, puis d'un allongement progressif du 1^{er} bruit cardiaque, devenu par la suite un souffle systolique maximum à la base. Tous ces signes restent réversibles et disparaissent une à 2 semaines après arrêt de la L-Dopa.

En résumé A partir d'une certaine posologie, la L-Dopa serait capable de stopper rapidement les tremblements. Il nous reste à déterminer la dose à la fois efficace et bien tolérée. Des manifestations cardiovasculaires, d'une certaine gravité, ont été notées chez plusieurs malades. Elles seraient fréquentes expérimentalement (69).

Age	Poids	Début du traitement	-Posologie quotidienne- Durée	Durée des tremblements	Tension artérielle avant traitement	Tension art. pdt. traitement
M'Béne N'G. cbs. 24	20 mois 7,6 Kg	19 ^e jour du tremblement	125 mg pdt. 15 j.	15 j.	variable (infection urinaire associée)	variable
Clémentine obs. 25	29 mois 7,8 Kg	10 ^e jour	125 mg puis 250 mg	50 j.	5/4	10/6
Alicia obs. 22	24 mois 8,5 Kg	6 ^e mois (tic de tremblements)	125 mg pendant 22 jours, puis 250 mg		8/4	9/6 6/3 8/4
Malick N'D.	22 mois 8 Kg	12 ^e jour	250 mg puis 500, 750 et 1000 pendant 5 jours, 1500 mg pdt 5 jours	10 j.	7/4	9/6 11 ¹ / ₂ /7 (Souffle systolique)

TABLEAU N° 15

Traitement avec la L-Dopa

Si nous parvenons, dans nos prochains essais, à prouver avec plus de rigueur l'efficacité de la L-Dopa sur le syndrome extrapyramidal, nous apporterons du même coup un début de confirmation à notre hypothèse pathogénique, à savoir un trouble du métabolisme des acides aminés aromatiques.

SIXIEME PARTIE

PANORAMA DES OBSERVATIONS

Obs. 1 ————— Dossier 2326/A ————— Pédiatrie

Macoumba D., ethnie Ouoloff, né le 8/10/63 à DAKAR - Hospitalisé le 16/11/64 pour kwashiorkor.

Antécédents : Dénutrition progressive depuis le sevrage survenu il y a au moins 8 mois.

A l'entrée : Age = 25 mois Poids 7,5 Kg Taille 76 cm
kwashiorkor franc + dénutrition - Anémie clinique
Amélioration rapide de tous les signes du kwashiorkor
au bout d'une semaine de régime hyperprotidique.

Syndrome neurologique. Au 12^e jour, apparition de tremblements généralisés. Le poids est alors de 7,8 Kg et la protidémie à 8,1 g%. Le gain pondéral quotidien est de 145 g.

Les tremblements prédominent à la tête et aux membres supérieurs. Les réflexes ostéotendineux sont vifs.

Traitement prescrit : gardénal, vit. B₁

Durée des tremblements : 30 jours

Pas de séquelles à la sortie - Enfant non revu.

Obs. 2 ————— Dossier 1062/B ————— Pédiatrie

Jean D. ethnie Sérère, né le 17/9/63 à DAKAR - Hospitalisé pour kwashiorkor.

Antécédents : Hépatite virale - Géophagie - Sevré depuis 5 mois

A l'entrée : Age = 22 mois Poids 6,7 Kg Taille 75 cm.

Anémie et légère déshydratation

Protidémie 5,65 g% Albuminémie : 1,85 g

Rapport $\frac{A}{G} = 0,48$

Traitement : Régime hyperprotidique

Au 6^e jour du traitement : Disparition des oedèmes

Syndrome neurologique. Tremblements le 11^e j. Poids = 8,5 Kg

Gain de poids quotidien : 40 g - Protidémie : 8 g%

Tremblements fins, continus, d'abord localisés à la jambe droite puis généralisés à tout l'hémi-corps droit. Réflexes ostéotendineux vifs.

Troubles locomoteurs

Les tremblements ont duré environ 20 jours.

Traitement prescrit : Magnésium injectable

Poids de sortie : 11,500 Kg Soit un gain de 3 Kg en 28 j.

Enfant non revu. Décédé à domicile en 1968. (Convulsions)

Obs. 3 ————— Dossier 1153/B ————— Pédiatrie

Fatou G., sexe féminin, ethnie ouoloff, née le 26/7/63 à DAKAR

Hospitalisée le 15/7/65 pour kwashiorkor

Antécédents : Sevrage depuis 5 mois

Rougeole. Coqueluche

A l'entrée : 24 mois 9,2 Kg 86 mois

kwashiorkor franc, floride

protidémie : 4,5 g% Rapport $\frac{A}{G} = \frac{1,7}{2,8} = 0,6$

Traitement = Nesmida + "solution kwashiorkor"

Amélioration lente (infection cutanée) puis démarrage pondéral rapide.

Syndrome neurologique. Au 21^e jour, apparition des tremblements.

Poids = 10 Kg Protidémie = 7 g%

Tremblements fins d'abord localisés aux deux mains, puis à tous les membres supérieurs les jours suivants.

Traitement donné : Sulfate de magnésium injectable
Bévitine.

Durée des tremblements : 37 jours

Poids de sortie = 12,500 Kg

Fillette suivie après sa sortie.

A 8 ans $\frac{1}{2}$ 133 cm 30 Kg

Aucune séquelle.

Obs. 4 ~~_____~~ Dossier 1195/B ~~_____~~ Pédiatrie

Babacar F. ethnique ouoloff né le

Hospitalisé le 20/7/65 pour kwashiorkor

Antécédents : Sevré depuis 7 mois

Dénutrition

A l'entrée : kwashiorkor franc

Poids = 7,700 Kg Taille 78 cm

Protidémie 4,30 g%

Rapport $\frac{A}{G} = \frac{1,3}{3} = 0,43$

Anémie, lamblias, ascaris

Traitement : régime kwashiorkor + "solution minérale kwashiorkor"

Fonte des oedèmes en 6 jours.

Syndrome neurologique. Au 10^e jour, tremblements + fièvre (le 1^{er} jour)

Poids = 8,8 Kg

Protidémie = 6,8 g%

Tremblements rapides et de grande amplitude à tout l'hémi-corps gauche, avec prédominance au M.S.G.

Hypersudation

Artériographie carotidienne droite normale

Durée des tremblements = 20 jours

Sort le 16/8/65 avec un poids de 9,600 Kg.

Obs. 5 _____ Dossier 190/C _____ Pédiatrie

Malick D., ethnique Sérère, né en Août 1963 à DAKAR - Hospitalisé le 7/2/1966 pour kwashiorkor.

Antécédents : Rougeole

A l'entrée : Age = 30 mois Poids 11,6 Kg Taille 90 cm
kwashiorkor sans troubles de la pigmentation cutanée
Protidémie 30 g %

Traitement par Nesmida et solution minérale kwashiorkor.

Courbe de poids de type III

Dès le 10e jour, la protidémie est remontée à 6,5 g %

Apparition de tremblements à partir du 17e jour

clonies rythmiques du membre supérieur gauche le 1er jour, puis hémitremblement gauche.

Il existe parfois une diffusion des tremblements vers l'hémicorps droit.

Reflexes ostéotendineux, vifs.

L'examen met aussi en évidence une note cérébelleuse (ataxie, dysmétrie, adiadicocinésie)

Durée du tremblement : 42 jours

Poids de sortie : 14 Kg (gain de 2,4 Kg en 1 mois)

Enfant revu à l'âge de 8 ans et demi

Poids : 24,5 Kg Taille : 130 cm

Séquelles neuro-psychiques ? Agitation psychomotrice après sommeil ou hallucination. Difficultés scolaires.

Obs. 6

Dossier 335/C

Pédiatrie

Moussa M., ethnique Diola, né le 2/3/1964 à DAKAR - Hospitalisé pour kwashiorkor. le 5/3/66.

Antécédents : Mère récemment décédée

Dénutrition

A l'entrée : 24 mois 78 cm 7,3 Kg

Kwashiorkor compliqué d'anémie, de noma avec rachitisme vitamino-résistant.

Protidémie 4,25 g %

Calcémie 86 mg/l

Traitement hyperprotidique + solution minérale kwashiorkor.

Disparition totale des oedèmes le 11e jour

Protidémie à 6,5 g %

Apparition des tremblements le 17e jour. cloniques aux 2 membres supérieurs, maximum à droite.

Tremblements fins de la tête

Perfusion lente de calcium et de magnésium pendant 3 jours sans efficacité.

Valium

Durée du tremblement : plus de 60 jours

Enfant non revu.

Obs. 7 _____ Dossier 652/C _____ Pédiatrie _____

Mamadou F., ethnie Ouoloff, né le 6/4/64 à RUFISQUE.

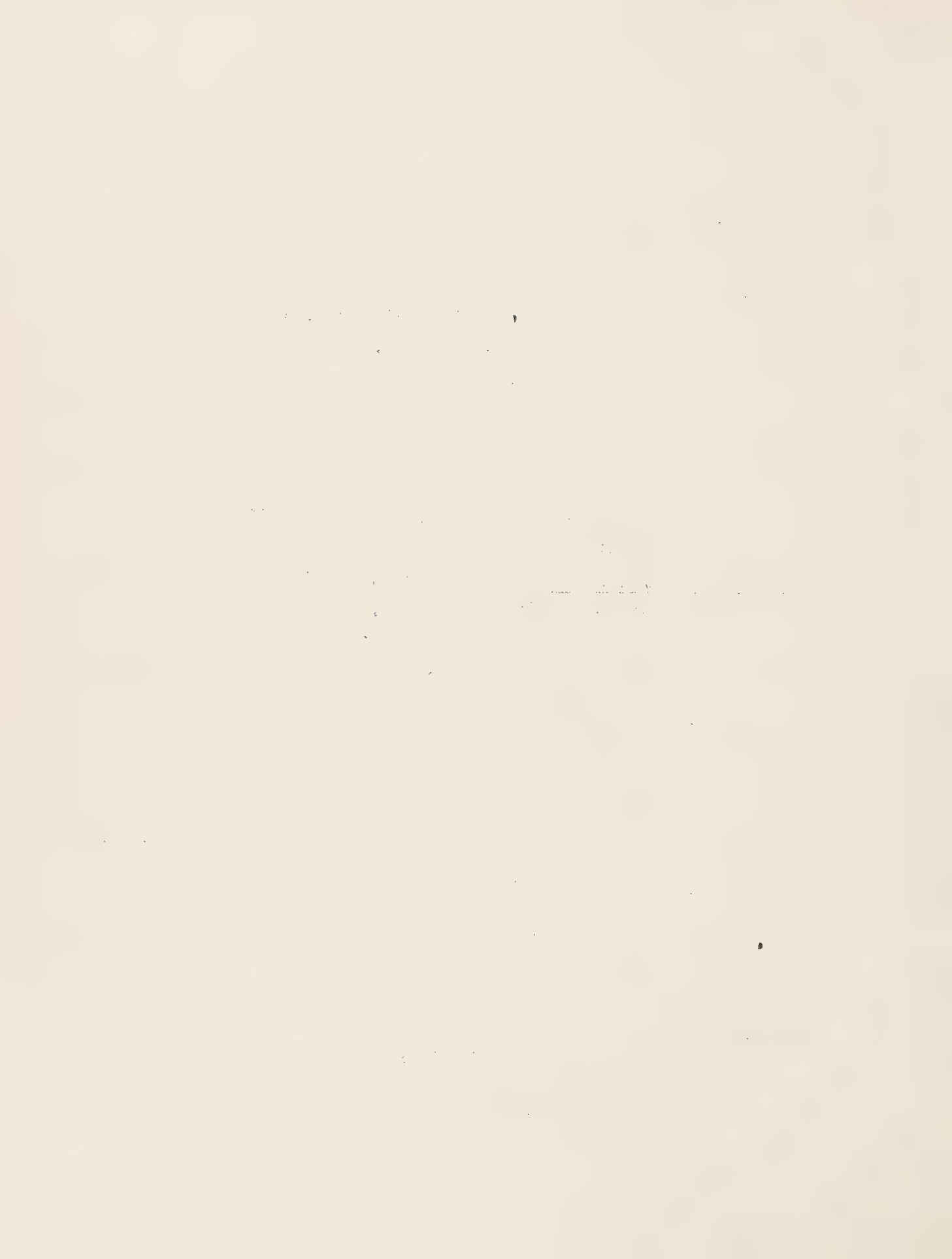
Antécédents : Sevré depuis 6 mois auparavant (mère enceinte) et confié à la grand-mère.

A l'entrée : Kwashiorkor franc (oedèmes depuis 2 mois)

25 mois Poids 7,900 Kg Taille 76 cm

Protidémie : 3,9 g % Alb. = 1,4 g % Rapport $\frac{A}{G}$ = 0,37

Mis au régime hyperprotidique + solution "kwashiorkor"



Perte de 1 kg d'œdèmes en 10 jours. A partir du 11e jour, gain de 120 g de poids par jour.

Protidémie à 6,5 g %

Au 11e jour, en pleine période de récupération, apparition brutale de convulsions généralisées, fébriles (39°) avec perte de connaissance, il a reçu des injections de valium et de magnésium. Les examens de routine (Ponction lombaire, goutte épaisse, hémoculture, examen d'urines) reviennent normaux. Au décours du coma, l'enfant présente des tremblements fins permanents au niveau des deux bras, plus marqués à gauche.

La fièvre disparaît définitivement le 3e jour, les tremblements persistent pendant 40 jours.

Obs. 8 ————— Dossier 2106/C ————— Pédiatrie —————

Marième G., sexe féminin, ethnie Ouoloff - Hospitalisée le 14/12/67 à l'âge de 32 mois pour Kwashiorkor + dénutrition, anémie.

Antécédents : gastro-entérite

A l'entrée : Age 32 mois

Poids 8,2 Kg

Taille 83 cm

anémie - ascaridiose

Protidémie à 3,8 g %

Traité par régime hyperprotidique + solution minérale "Kwashiorkor".

Perte des œdèmes le 7e jour, suivi d'un démarrage pondéral prodigieux (gain de 700 g de poids du 8e au 11e jour).

Protidémie : 7,1 g %

Au matin du 15^e jour, l'enfant se réveille hypotonique, avec un regard fixe. Elle est cependant consciente. Le 16^e jour, même état clinique, avec en plus, de petits mouvements convulsifs intermittents, un faciès figé, un petit trismus qui entrave l'alimentation. Persistance des mouvements anormaux les jours suivants, alors qu'une hypertonie musculaire se dessine.

Durée du tremblement : 21 jours

Fillette non revue.

Obs. 9 _____ Dossier 275/D _____ Pédiatrie _____

M'Baye N'D., ethnie Ouoloff, né le 15/3/67 - Hospitalisé le 14/2/67 pour Kwashiorkor.

Antécédents : orphelin de mère depuis l'âge de 4 mois.

A l'entrée : Kwashiorkor typique (oedèmes depuis 2 mois) avec anémie.

Age : 11 mois Poids 7,300 kg Taille 68 cm

Protidémie 3,65 g %

Kaliémie 2,8 mEq/l

Traitement par régime hyperprotidique + "solution minérale kwashiorkor".

Fonte totale des oedèmes le 10^e jour - perte de poids de 1 kg, qu'il va récupérer rapidement en 3 jours.

Syndrome neurologique. On constate au 14^e jour d'hospitalisation une hypertonie diffuse, prédominant à la nuque, et des trémulations des membres inférieurs.

Réflexes ostéotendineux vifs, polycinétiques

Durée du tremblement : 37 jours.

Enfant non revu.

Obs. 10 _____ Dossier 1131/D _____ Pédiatrie _____

Patrice M., ethnique mandjaque, né le 18/3/65 - Hospitalisé le 27/7/67 pour kwashiorkor et sub-ictère.

Antécédents : Rougeole + coqueluche
Sevrage depuis 7 mois

A l'entrée : Kwashiorkor franc avec anémie et hypotrophie.
Subictère conjonctival vite regressif
Age 28 mois Poids 7,8 kg Taille 80 cm
Protidémie 4,8 g % Albuminémie 2,1 g %
Bilirubine directe : 14 mg/l; indirecte : 32 mg/l.
Le régime hyperprotidique fait disparaître les oedèmes en 6 jours, en même que le poids augmente (gain de 800 g durant ces 6 jours : courbe de poids de type III)

Syndrome neurologique. Tremblements fins apparus durant la nuit du 10e au 11e jour, accompagnés de fièvre, et mal calmés par du gardénal. Prédominance au niveau de l'hémicorps droit. Le lendemain, les tremblements sont plus intenses et vont persister tels pendant 18 jours, ainsi qu'une hypertonie localisée à droite.
Akinésie. Reflexes vifs.

La mère s'évade, convaincue qu'il s'agit d'un cas d'ensorcellement relevant de la compétence des Marabouts.

Enfant non revu.

Obs. 11 _____ Dossier 1665/D _____ Pédiatrie _____

Kékouta T., ethnique Toucouleur, né à KEDOUGOU - Hospitalisé le

23/10/67 pour kwashiorkor et hypotrophie.

Antécédents : "Maladif" depuis 4 mois.

Mère hospitalisée.

A l'entrée : Kwashiorkor marastique avec anémie

Age 2 ans Poids 6 Kg Taille 73 cm

Périmètre crânien 47 cm

Protidémie 4,5 g %

Traité par régime hyperprotidique + solution
minérale kwashiorkor

Démarrage pondéral immédiat (courbe de poids de type
III), mais cassure de la courbe de poids au bout d'une
semaine par une reprise de la diarrhée.

Le 15e jour, oedèmes disparus, poids : 7,3 kg, protidémie à 7,2 g %.

Syndrome Neurologique. Clonies de l'hémicorps gauche à partir du
15e jour . Hypotonie. Refl. O.T. normaux.

Signe de Chvostek positif, calcémie à 66 mg/l, corrigée par des injections de calcium.

Durée des tremblements : 45 jours

Pas de sequelles à la sortie

Enfant non revu. (originaire d'un village très éloigné de DAKAR).

Obs. 12 _____ Dossier 764/E _____ Pédiatrie _____

Amadou D., ethnique toucouleur, né le 10/6/66

Antécédents : Rougeole

Sevré depuis plusieurs mois, il mange au plat familial

A l'entrée : Kwashiorkor franc

Muguet - Ascaridiose,

Age 24 mois Poids 7,3 Kg Taille 78 cm

Traité par régime hyperprotidique + solution minérale kwashiorkor.

Courbe de poids de type III

Disparition complète des oedèmes au cours de la 2ème semaine

Au 15è jour : poids = 8,900 Kg Protidémie = 6,6 g%

Au 20è Jour : poids = 10 Kg

Syndrome neurologique : Au matin du 21è jour, apparition de tremble-

ments d'emblée généralisés et intenses avec une prédominance au niveau du membre inférieur gauche.

Au bout de 4 jours, modification de topographie : les mouvements cessent au niveau de l'hémi-corps droit, tout en conservant à gauche la même intensité. Au

cours de la 2è semaine, la séméiologie s'est enrichie d'une hyper-réflexivité ostéotendineuse diffuse et d'une hypertonie extra-pyramidale prédominante à gauche. Le réflexe nasopalpebral est vif.

Durée du syndrome = 30 jours.

Traitement prescrit = perfusion intra-veineuse de magnésium.

Enfant revu à l'âge de 5 ans et demi.

Poids 17 Kg Taille 108 cm.

Développement psychomoteur normal.

Obs. 13 _____ Dossier 1645/E _____ Pédiatrie _____

Maodo D., ethnie sérère, né le 28/7/66 à DAKAR.

Hospitalisé le 28/10/68 pour kwashiorkor.

Antécédents : Orphelin de mère depuis 3 mois
Poliomyélite avec séquelles paralytiques au niveau
du membre inférieur droit.

A l'entrée : Age 28 mois Poids 10,500 Kg Taille 84 cm.
Kwashiorkor franc
Protidémie à 4 g%
Traité par régime hyper-protidique + foldine
Perte de 1,200 Kg d'oedèmes en 7 jours, suivie d'un
gain de 700 g du 8è au 12è jour. Protidémie à 7 g.

Syndrome neurologique : Au 12è jour brusque retour de l'apathie,
obnubilation, myastagmus vertical. Tremblement de la
main gauche, diffusant jusqu'à la racine du membre,
hyper-réflexivité diffuse (sauf dans les territoires
paralysés).
Les signes psychiques disparaissent vite, les mouve-
ments anormaux persisteront pendant 23 jours.
Enfant revu à l'âge de 5 ans et demi.
Poids 23,3 Kg Taille 98,5 cm.
Développement psychomoteur normal.

Obs. 14 _____ Dossier 336/F _____ Pédiatrie _____

Aby F., ethnie sérère, né le 16/2/67 à RUFISQUE - Hospitalisé le
7/3/69.

Antécédents : Sevré depuis 7 mois

A l'entrée : Kwashiorkor + hypotrophie

Age 25 mois Taille 74 cm Poids 6,600 Kg

Protidémie à 3,4 g%

Albuminémie 1,04 g%

Déficiences en G_6PD

Avec le régime hyperprotidique, les oedèmes disparaissent en 2 semaines, le poids est resté stationnaire (courbe de poids de type II).

La protidémie est remontée à 6 g%.

Syndrome neurologique : Le 15^e jour d'hospitalisation : une hypertonie musculaire prédominant aux membres inférieurs a été mise en évidence. Les tremblements apparaissent trois jours plus tard, localisés d'abord à la tête, avant de gagner les membres supérieurs et en dernier lieu, les jambes. Prédominance des mouvements au niveau de l'hémi-corps gauche. La voix tremble très nettement, la langue aussi : Une hypertonie extrapyramidale s'installe progressivement. Reflexes vifs, y compris le naso-palpébral. Attitude figée. Durée du tremblement : 30 jours, pendant lesquels le poids a augmenté de 2,600 Kg. En cours d'hospitalisation, une fébricule persistante fait découvrir une primo-infection. Enfant revu à l'âge de 4 ans 9 mois. Poids 15 Kg Taille 99 cm. Retard psychomoteur modéré.

Obs. 15 _____ Dossier 1891/F _____ Pédiatrie _____
 Malick K. ethnique ouoloff, né le 5/9/67 à PIKINE (Dakar) - Hospitalisé le 13/11/69 pour kwashiorkor.
Antécédents : Récidive de kwashiorkor.

Sevré depuis 10 mois environ

Famille pauvre.

A l'entrée : Kwashiorkor floride - Dénutrition

Age 26 mois Poids 8,250 Kg Taille 80 cm.

Protidémie = 3,7 g%

Le régime hyperprotidique fait perdre 1 Kg d'oedèmes en 2 semaines. Puis l'enfant gagne 1,100 Kg du 14^e au 18^e jour. Protidémie 6 g.

Le syndrome neurologique : Tremblements apparus le 18^e jour, en même temps qu'un accès palustre (fièvre à 40°, présence de schizontes de plasmodium sur les frottis sanguins) avec anémie hémolytique.

Tremblements généralisés prédominant largement sur l'hémi-corps droit. Hyper-réflexivité et hypertonie apparues tardivement (celle-ci persistera pendant plus de 2 semaines après la fin des tremblements). Ralentissement psychique

Traitement : Lactate de magnésium (Magnéspasmyl)

Fer + Foldine

Durée du tremblement = 20 jours.

Enfant revu à l'âge de 4 ans 3 mois

13, 6 Kg 94 cm.

Retard psychomoteur modéré.

Obs. 16 _____ Dossier 1967/F _____ Pédiatrie

Semou N'D., ethnie sérère, né le 6/12/67 à Pikine (DAKAR) - Hospitalisé le 28/11/69 pour kwashiorkor.

Antécédents : Sevré depuis au moins 5 mois

A l'entrée : Kwashiorkor franc (oedèmes depuis 1 mois). Légère anémie.

Age : 24 mois Poids 8,500 kg Taille 76 cm
 Protidémie 4,7 g %
 Mis au régime hyperprotidique
 Disparition des oedèmes en 6 jours ; Protidémie remon-
 tée à 6,1 % au brut d'une semaine.

Syndrome neurologique. Tremblements de la tête et des extrémités supérieures à partir du 16e jour, qui se généralisent les jours suivants, associés à des myoclonies ; celles-ci persistent pendant le sommeil, ainsi qu'un discret tremblement intermittent. Enfant souriant et coopérant, exécutant bien les ordres.
 Reflexes ostéotendineux vifs - Hypertonie discrète au début, mais de plus en plus renforcée. Le tremblement des membres supérieurs prend parfois l'aspect d'un flapping-tremor intermittent, pendant les mouvements.

Traitement donné : Lactate de magnésium + Pyridoxine.

Durée du tremblement : 67 jours

Persistance de discrets troubles de la marche à la sortie.

L'enfant sera rehospitalisé 8 mois plus tard pour une fièvre typhoïde, avec complications encéphalitiques, d'évolution fatale.

Obs. 17. _____ Dossier 1983/F _____ Pédiatrie _____

Mamadou G., ethnies Ouoloff, né le 6/7/68 à THIAROYE - Hospitalisé le 1/12/69 pour kwashiorkor.

Antécédents : Sevré depuis 7 mois

A l'entrée : kwashiorkor - dénutrition - anémie.

Age : 17 mois Poids 7,7 kg Taille 75 cm

Protidémie : 5 g

Selles = anguillales

Mis au régime hyperprotidique, fer + foldine. Courbe de poids de type III

Au 15e jour, gain de 1 kg de poids.

Protidémie 6,3 g

Syndrome neurologique. Tremblements à partir du 15e jour, d'abord aux membres supérieurs, puis généralisés, mais avec prédominance gauche. Hypertonie aux membres supérieurs puis étendue progressivement.

Durée des tremblements : 18 jours.

L'évolution sera troublée par une infection herpétique et un accès palustre.

Traitement donné : magnéspasmyl, fer + foldine.

Enfant revu à l'âge de 3 ans et demi.

Poids : 19,4 kg Taille 96 cm

Léger retard psychomoteur.

Obs. 18 _____ Dossier 78/G _____ Pédiatrie _____

Ibrahima D., ethnique diola, né le 7/1/67 à DAKAR - Hospitalisé le 15/1/70 pour kwashiorkor marastique + déshydratation

Antécédents : Une 1ère hospitalisation en juin 1969 pour rougeole - dénutrition - déshydratation.

A l'entrée : 36 mois Poids 5,800 Kg Taille 77,5 cm

kwashiorkor marastique, déshydratation, athrepsie.

protidémie : 4,3 g%

Réanimation intensive pendant 2 semaines (perfusion intra-veineuse). Ensuite régime hyperprotidique. Une

récupération pondérale très rapide commence à la 4^e semaine.

Syndrome neurologique : Tremblements à partir du 27^e jour, en pleine phase de récupération (poids : 8 Kg ; protidémie 6,7 g%). Les deux premiers jours, le tremblement se manifeste uniquement au niveau de l'abdomen sous forme de balancements rythmiques de la paroi antérieure, dans un plan frontal ; les secousses sont rapides de gauche à droite, et plus lentes de droite à gauche. Il n'a pas été possible de préciser les viscères éventuellement intéressés. Le 3^e jour, balancements alternatifs du tronc entier, et le 5^e jour, généralisation des tremblements qui sont particulièrement lents amples, et parfois discontinus. Hyperréflexivité. Hypertonie prédominant aux membres inférieurs. Après 3 semaines, les tremblements se localisent uniquement à la tête et aux 2 membres inférieurs (grands mouvements choréiques des genoux en position debout)
Durée totale = 37 jours - sort sans séquelles, avec un poids de 9,5 Kg
Enfant non revu.

Obs. 19 _____ Dossier 84/G _____ Pédiatrie _____
Ignace B., ethnies diola, né le 16/11/68 en Casamance (Sénégal).
Hospitalisé le 17/1/70 pour kwashiorkor et tremblements.

Antécédents : Rougeole récente

Dénutrition + malnutrition ; admis dans un dispensaire de DAKAR, où il reçoit un régime hyperprotidique. A partir du 11^e jour, des tremblements d'emblée

généralisés apparaissent, et l'enfant nous est adressé.

A l'entrée : 14 mois Poids 7 Kg Taille 66,5 cm

Persistance de très discrets œdèmes aux pieds.

Tremblements généralisés, vifs, prédominant au membre supérieur gauche, associés par moments à des clonies et à des myoclonies. Adynamique durant les premiers jours, l'enfant devient plus gai par la suite. Hypertonie (surtout à gauche + hyper-réflexivité).

Durée des tremblements : 30 jours

Enfant suivi régulièrement après sa sortie de l'hôpital - hypotrophie + retard psychomoteur. Normalisation lente de l'électroencéphalogramme.

Obs. 20 ~~_____~~ Dossier 596/G ~~_____~~ Pédiatrie ~~_____~~
Mamadou C., ethnique ouoloff, né le 23/1/68 à Pikine (DAKAR) - hospitalisé le 28/4/70 pour kwashiorkor.

Antécédents : Dénutrition après sevrage

A l'entrée : kwashiorkor marastique + anémie

Age 27 mois, Poids 6,100 Kg Taille 74,5 cm

Protidémie à 4 g%

Mis au régime hyperprotidique, fer + foldine.

Tremblements généralisés au cours de la 2^e semaine.

Durée 2 semaines

Enfant revu à l'âge de 3 ans $\frac{1}{2}$

Poids 13 Kg Taille 84 cm.

Retard psychomoteur.

Obs. 21 _____ Dossier 866/G _____ Pédiatrie

Issa C., ethnie mandingue - Hospitalisé le 17/6/70 pour kwashiorkor.

Antécédents : Sevré depuis 8 mois

Nourri à la bouillie de mil

A l'entrée : kwashiorkor franc, anémie muguet - rhinobronchite, otite

Mis au régime hyperprotidique + fer et foldine.

Amélioration lente (infection). Démarrage pondéral vers la 3^e semaine.

Syndrome neurologique : Tremblements à partir du 30^e jour (Poids = 8,5 Kg ; protidémie à 6 g%). Ils sont vifs, amples, prédominant à droite. Aspect de clonies.

Hypertonie. Hyper-réflexivité.

Durée des tremblements : 30 jours.

L'hypertonie a persisté une semaine environ après les tremblements.

Enfant suivi après sa sortie de l'hôpital

A l'âge de 3 ans 9 mois : Poids 16 Kg, taille 98 cm.

Retard psychomoteur modéré.

Obs. 22 _____ Dossier 1199/H _____ Pédiatrie

Aliou H., ethnie toucouleur hospitalisé le 6/8/70.

Antécédents : Sevré depuis 7 mois (Mère enceinte)

A l'entrée : kwashiorkor franc. Muguet. Hypotrophie. Anémie.

Age = 19 mois taille 74 cm Poids 6,7 Kg

Protidémie 3,8 g%

Avec le régime hyper-protidique, les oedèmes disparaissent en 7 jours. Poids stationnaire; Courbe de poids de type II (fig. 3, page 24).

Syndrome neurologique : Tremblements d'emblée généralisés et intenses à partir du 13^e jour. Ils vont durer 5 mois, avant de diminuer d'intensité. Après 8 mois l'enfant est rehospitalisé pour un essai de traitement avec la L-Dopa. A l'âge de 3 ans, il persiste un "tic" de tremblements, provoqué par les pleurs.
Poids 8,9 Kg Taille 84 cm.
Retard psycho-moteur.

Obs. 23

Dossier 1389/G

Pédiatrie

Madiama D., ethnie ouoloff, né en novembre 1967 à Thiès - hospitalisé le 4/9/70 pour kwashiorkor - Dénutrition - Pneumopathie.

A l'entrée : Kwashiorkor marastique avec déshydratation aiguë (perfusion intra-veineuse) - Anémie.

Age 34 mois Poids = 8,500 Kg Taille = 94 cm.

Le régime hyper-protidique améliore rapidement l'état général. La courbe de poids reste stationnaire puis devient ascendante (courbe de type II)

Au 11^e jour, convulsions nocturnes calmées par du gardénal. Au 12^e jour : tremblements généralisés, très augmentés en position debout. Balancement thoracique en position assise. Hypotonie musculaire.

Durée totale : 1 à 2 semaines.

Enfant non revu.

Obs. 24

Dossier 2062/G

Pédiatrie

M'Bène N'G., ethnie ouoloff, sexe féminin, née à Lambaye (100 km de DAKAR). Hospitalisé le 6/12/70 dans un dispensaire de DAKAR pour kwashiorkor. Il y reçoit un régime hyper-protidique. Son poids est passé de 5,600 Kg à 6,800 Kg en 10 jours (courbe de poids de type

type III). Au 12^e jour, elle est envoyée dans notre Service pour "convulsions".

A l'entrée : Nourrisson de 20 mois. Kwashiorkor très amélioré. Le poids est passé de 5,600 Kg à 6,800 Kg en 10 jours (courbe de poids de type III). Taille 70 cm.

Les convulsions sont en réalité des tremblements apparus à la période de récupération. Ils intéressent l'hémi-corps droit, avec une prédominance sur la tête et le membre supérieur droit. Ce membre demi-fléchi, reste collé au tronc, le poignet tourné vers l'épaule, les doigts fléchis. Présence d'une hypertonie extra-pyramidale avec phénomène de la roue dentée. Hyper-réflexivité. Du 10^e au 17^e jour du syndrome, les tremblements et l'hypertonie ont atteint aussi le côté gauche, de façon passagère.

Premier malade à recevoir de la L-Dopa.

Durée du tremblement : 35 jours.

Enfant non revu.

Obs. 25 _____ Dossier 2072 _____ Pédiatrie _____
Clément C., ethnique sérère, né le 13/8/68 à Monreland - hospitalisé le 22/12/70 pour kwashiorkor et dénutrition.

Antécédents : Sevré depuis 8 mois
Ictère infectieux un mois avant l'hospitalisation.

A l'entrée : kwashiorkor marastique
Age 28 mois Poids 7,2 Kg Taille 80 cm
Splénomégalie de type 1
Protidémie 4,9 g%
Mis au régime hyper-protidique, l'amélioration a été

très lente (présence d'anguillules et de lamblias dans les selles).

Syndrome neurologique : à partir du 24^e jour l'examen montre une hyper-réflexivité et une hypertonie maximum à la nuque. Trois jours plus tard, tremblements d'emblée généralisés. Hypokinésie.

Traité par la L-Dopa

Durée du tremblement : 40 jours

Enfant suivi à domicile

A l'âge de 3 ans 4 mois : Poids 12 Kg Taille 90 cm

Retard psycho-moteur modéré.

SEPTIEME PARTIE

Conclusions générales P. 233

Bibliographie P. 236

CONCLUSIONS GENERALES

350 enfants, en moyenne, souffrant de kwashiorkor sont hospitalisés chaque année dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital Universitaire de DAKAR. Parmi eux, 3 ou 4 enfants présentent, après la disparition des oedèmes et le retour à la normale de la protidémie, un syndrome extrapyramidal dont l'élément prédominant est un tremblement.

Nous rapportons dans ce travail 25 cas de tremblements, observés en 6 ans et deux mois, qui nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

- Cette complication s'observe, dans la majorité des cas, chez des nourrissons qui ont connu une longue période de malnutrition. Mais cliniquement et biologiquement, rien ne les distingue de l'ensemble des kwashiorkors.

- Ce syndrome ne survient jamais à la période aiguë du kwashiorkor, contrairement aux autres complications classiquement connues. Il apparaît en moyenne 10 à 15 jours après la mise de l'enfant au régime hyperprotidique, et disparaît spontanément dans les délais variant entre 3 et 5 semaines.

- Dans les cas typiques, ce tramblement généralisé ou localisé s'accompagne d'une hypertonie, d'une exagération des réflexes ostéotendineux et parfois du réflexe naso-palpébral, d'une attitude figée avec ralentissement psychique.

- Il s'agit d'un tremblement de repos, mais qui persiste pendant le mouvement ; il est irrégulier en fréquence et en amplitude : ce qui l'oppose au tremblement parkinsonien. Mais SIGWALD a insisté dans plusieurs publications (162) (in 128)

qu'un tel tremblement n'est pas exceptionnel dans les syndromes parkinsoniens ou même dans la maladie de Parkinson.

Dans ce travail, cinquante électro-encéphalogrammes et 5 électro-myogrammes d'enfants "trembleurs" ont été analysés.

- Si le pronostic immédiat de ce syndrome est généralement bon, la possibilité de séquelles neuro-psychiques lointaines n'a pas été exclue à propos de 3 de ces enfants.

La pathogénie de ce curieux syndrome est obscure. On peut le rapprocher du syndrome intitulé "Infantile Tremor Syndrome" par les auteurs indiens, syndrome qui soulève les mêmes difficultés d'explication pathogénique. L'hypothèse d'une origine virale n'a pas été formellement écartée, mais nous avons pu éliminer certains diagnostics (syndrome mégalo-blastiques, déficit en calcium ou en céruloplasmine, hyperammoniémie). Bien que le taux de magnésium sérique soit normal et que l'administration de magnésium ne prévienne ni ne modifie les tremblements, une participation indirecte du déficit magnésique au niveau cellulaire (noyaux gris centraux) est possible.

L'hypothèse d'un trouble aigu de métabolisme des acides aminés essentiels est séduisante. En effet, quand on sait que ceux-ci sont tous effondrés dans le kwashiorkor, et qu'il existe de graves déficits en certains enzymes, quand on sait que le régime hyperprotidique peut parfois aggraver transitoirement cet état des choses (189) (182) avant de l'améliorer, l'on est logiquement conduit à orienter les recherches vers les acides aminés dont la carence pourrait avoir des répercussions dans le métabolisme des catécholamines. Il s'agit en l'occurrence des acides aminés aromatiques, surtout la phénylalanine, à pro-

pos de laquelle il a été démontré qu'il existe, chez l'enfant souffrant de kwashiorkor un déficit en zymatique latent, mais entraînant de graves perturbations lors de l'introduction du régime hyperprotidique. De nombreux travaux ont établi une grande parenté biochimique entre la phénylcétonurie congénitale et le kwashiorkor traité, et c'est le même déficit enzymatique (en l'occurrence la phénylalanine hydroxylase) qui est évoqué dans les 2 cas. Mais d'un autre côté, pendant la phase aiguë comme pendant la convalescence du kwashiorkor, les biochimistes ont attiré l'attention sur l'importance et la longue durée du trouble du métabolisme de la tyrosine, qui est dû :

- soit à un déficit en tyrosine hydroxylase, évoqué par Holt, Snyderman et Chening (30) depuis 1955, et confirmé plus tard par les travaux de EDOZIEN au Nigéria (53), de WHITEHEAD en Ouganda (190) et de VIS au Congo (182), et récemment de SIQUIERA en Inde (163).

- soit à une inhibition du métabolisme de cet acide aminé par l'excès de phénylalanine et de ses dérivés dans les tissus, comme on le constate dans la phénylcétonurie (32) (125) (27).

On sait maintenant que le métabolisme des 3 acides aminés aromatiques - phénylalanine, tyrosine et tryptophane - forme un tout, avec des actions réciproques les uns sur les autres. Aussi il est difficile de dire, pour le moment lequel des métabolites de ces acides aminés est le plus responsable du syndrome extrapyramidal du kwashiorkor. Même dans la maladie de Parkinson les repercussions sur le métabolisme de la phénylalanine sont considérables (37). Quoi qu'il en soit, il est certain qu'il existe dans le kwashiorkor un trouble global du métabolisme des catécholamines, à l'instar des troubles hormonaux.

Pour expliquer le syndrome extrapyramidal du kwashiorkor, nous formulons l'hypothèse que les mêmes troubles existent au niveau du tronc cérébral et précisément les noyaux gris centraux. Mais le déficit central en dopamine que nous évoquons n'est pas aisé à démontrer sur le vivant. On sait que dans la maladie de Parkinson, on se contente de doser la dopamine urinaire ou l'acide homovanillique

dans le liquide céphalo-rachidien (II) . Nous envisageons d'entreprendre de tels dosages chez nos malades.

Pour apporter une preuve indirecte à notre hypothèse de déficit en dopamine, nous avons donné la L- DOPA à quelques-uns de nos récents malades. L'amélioration clinique obtenue chez l'un d'eux si elle se confirme par la suite chez d'autres malades, serait d'un grand appoint.

Le syndrome extrapyramidal de la période de récupération du kwashiorkor, malgré sa fréquence non négligeable (1%) est encore méconnu. Nous pensons qu'il mérite d'être signalé parmi les complications neurologiques du kwashiorkor. Cette entité clinique, nous en sommes certain, existe dans tous les pays où l'on rencontre le kwashiorkor avec une certaine fréquence.

B I B L I O G R A P H I E

1. - AEBI (H.)
Enzymes and Nutrition. in Protein-calorie malnutrition, A Nestlé Foundation Symposium on Protein-Calorie malnutrition, Lausanne Sept. 1968, 1 vol., 194 pages, Editor A von Muralt. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New-York, 1969. 19 - 37.
2. - ARMSTRONG (M.D.) and SHAW (K.)
Studies on phenylketonuria. III. The metabolism of O-tyrosine. J. Biol. Chem., 1955, 213, 805 - 811.
3. - AUTRET (M.)
Reflexions sur le kwashiorkor. L'enfant en milieu tropical, 1964, 8, 3 - 17.
4. - BACK (E.H.), MONTGOMERY (R.D.), et WATD (E.E.)
Neurological manifestations of magnesium deficiency in infantile gastroenteritis and malnutrition. Arch. Dis. Childh, 1962, 37, 191, 106 - 109.
5. - BAJPAI (P.C.), MISRA (P.K.)
et al. Serum vitamin B12 in infantile Tremor Syndrome. IND. J. Med. Res., 1968, 56, 1398 - 1405.
6. - BAJPAI (P.C.), MISRA (P.K.) and TANDON (P.N.)
Further observations on infantile Tremor Syndrome. Indian Pediatrics, 1968, 5, 7, 297 - 307.
7. - BALMER (S.), HOWELLS (G.), WHARTON (B.)
The acute encephalopathy of kwashiorkor. Develop. Med. Child Neurol., 1968, 10, 766 - 771.

8. - BARBEAU (A.), MURPHY (G.) and SOURKES (T.L.)
Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia. Science, 1961, 133, 1706.
9. - BARBEAU (A.) et AL.
Magnésium sanguin dans la maladie de Parkinson. Rev. Canad. Biol., 1962, 21, 1, 63 - 64.
10. - BARBEAU (A.)
Parkinson's disease as a systemic disorder. in Third Symposium on Parkinson's disease. (F.J. Gillingham ; I.M. L. Donaldson, eds). E et S. Lwingstone Ltd, Edinburgh, 1969, 66.
11. - BARBEAU (A.)
La maladie de Parkinson et le métabolisme des amines cérébrales. Revue du Praticien, 1970, 20, 32, 5165 - 73.
12. - BARBEAU (A.), ROJO-ORTEGA (J.M.), BRECHT (M.), DONALDSON (J.), GENEST (J.)
Déficiency in Magnesium and dopamine cerebral. Communication au 1er Symposium international sur le déficit Magnésique en Pathologie humaine. Vittel, 9 - 15 mai 1971.
13. - BARRERA-MONCADA (G.)
Estudios sobre alteraciones del crecimiento y del desarrollo psicologico, del síndrome pluricarencial (kwashiorkor) Caracas, Venezuela , editoria Aragos, 1963.
14. - BEAS F. et AL.
Growth hormone in infant malnutrition : the arginine test in marasmus and kwashiorkor. British J. Nutr., Sept 1971, 26, 169 - 75.

15. - BECKER (D.J.) et AL.
Serum albumin and growth hormone relationships in kwashiorkor and the nephrotic syndrome. J lab. Clin. Med, dec. 1971, 78, 865 - 71.
16. - BERRET (H.)
De l'action de l'acide formique sur les maladies à tremblements. Thèse de doctorat en Médecine. Lyon, 1905. (Imprimerie Schneider, Lyon, 1905) 71 pages.
17. - BINET (L.)
Recherches sur le tremblement. Thèse de doctorat en Médecine, Paris, 1918. Vigot frères, Editeurs, Paris (1918) 112 pages.
18. - BOLLO-BLOT (I.C.)
L'anémie au cours des malnutritions protéiques de l'enfant à Dakar. Thèse de doctorat en Médecine (dactylographiée 86 pages). Paris Novembre 1969.
19. - BONDUELLE (M.)
Les tremblements. Etude séméiologique et nosologique. Revue neurologique, 1952, 86, 6, 567 - 83.
20. - BOUDIN (G.) et PEPIN (B.)
Dégénérescence hépato-lenticulaire. Paris, Masson édit., 1959.
21. - BOUDIN (G.), CASTAIGNE (P.), LHERMITTE (F.) et COLL.
Traitement des syndromes parkinsoniens par la L-dopa (à propos de 77 observations). Revue Neurol., 1970, 122, 2, 89 - 102.
22. - BOYLEN (J.B.), QUASTEL (J.H.)
Effects of L-phenylalanine and sodium phenylpyruvate on the formation of adrenaline from L-tyrosine in adrenal medulla in vitro. Biochem. J., 1961, 80, 644 - 648.

23. - BROWN (R.E.)
Viral encephalitis in JELLIFFE (88), 316 - 322.
24. - de BRUN (H.)
Note sur le tremblement paludéen. Bull. de l'académie de Médecine, séance du 26 mars 1918, 269.
25. - BURGIO (G.R.)
Anémies pseudo-pernicieuses et autres anémies mégalo-blastiques du nourrisson. Acta haematol., 1954, 11, 355.
26. - CADDELL (J.)
Studies in protein-calorie malnutrition. II. A double-blind clinical trial to assess magnesium therapy. New Engl. J. Med., 1967, 276, 535 - 540.
27. - CARVER (M.J.), WITTSON (C.)
Effects of phenylalanine on rat brain amino-acids. International Copenhagen Congress on the Scientific study of mental Retardation, 1964, 2, 483 - 486.
28. - CHAMPAKAR (S.)
Kwashiorkor and mental development. Amer J. Clin. Nutr., 1968, 21, 844 - 852.
29. - CHARBONNEL (A.)
Variétés étiologiques du Parkinson et leur évolution. Frontières du Parkinson. Revue du Praticien, 1970, 20, 32, 5211 - 21.
30. - CHEUNG (M.V.), SNYDERMAN (S.E.) and HOLT (L.E.)
Observations on amino acid metabolism in kwashiorkor. J. Trop. Pediatr., 1955, 1, 141 - 147.
31. - CHHAPARWAL (B.C.), SINGH (S.D.), MEHTA (S.), POHAWALLA (J.N.)
Magnesium levels in serum and in CSF in tremor syndrome

31. - Communication au 1er Symposium international sur le déficit magnésique en Pathologie humaine, Vittel 9-15 mai 1971.
32. - CHIRIGOS (M.A.), GREENGARD (P.), UDENFRIEND (S.)
Uptake of tyrosine by rat brain in vivo. J. Biol. Chem., 1960, 235, 2075 - 2079.
33. - CHOROBSKI (J.)
Involuntary Movements in Patients with intracranial tumors. Archives of Neurology, 1962, 6, 1, 27 - 42.
34. - COCKBURN (F.), SHERMAN (J.D.), INGALL (D.) and KLEIN (R.)
Effects of phenylalanine-deficient diet on bone marrow and amino-acid metabolism. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1965, 118, 238 - 245.
35. - COLLOMB (H.), VALANTIN (S.), MATTEI (J.-F.), DAN (V.) et SATGE (P.)
Circonstances d'apparition des kwashiorkors hospitalisés dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital Universitaire de Dakar. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lgue fr., 1969, T. XIV, (4), 809 - 820.
36. - CORDANO (A.), BAERTI (J.M.), GRAHAM (G.G.)
Copper deficiency in infancy. Pediatrics, 1964, 34, 324-366
37. - COTZIAS (G.C.), VAN WOERT (M.H.) and SCHIFFER (L.M.)
Aromatic amino-acids and modification of Parkinsonism. The New Engl. J. Med., 1967, 276, 7, 374 - 379.
38. - CRAVIOTO (J.)
Protein metabolism in chronic infantile malnutrition (kwashiorkor). Amer. J. Clin. Nutr., 1958, 6, 495 - 503.
39. - CRAVIOTO (J.), DELIGARDIE (E.R.), HERBERT (G.), BIRCH
Nutrition growth and neuro-integrative development. Pediatrics (Suppl.) 1966, 38, 2, part. II.

40. - CROME (L.), TYMMS (V.) and WOOLF (L.)
A chemical investigation of the defect of myelinisation in phenylketonuria. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry, 1962, 25, 143 - 148.
41. - CRUVEILLER (J.)
Besoins alimentaires du nourrisson. E.M.C., Pédiatrie, Tome 1, 002 K 10, 1960.
42. - DEAN (R.F.A.) and WHITEHEAD (R.G.)
The metabolism of aromatic amino-acids in kwashiorkor. LANCET, 1963, 1, 188 - 191.
43. - DELAY (J.), GUILLARD (A.), LEMPERIERE (Th.)
Mouvements involontaires (myoclonies, athétoses, tremblements). E.M.C., "Neuro.", 1, 17.010, A.10.
44. - DIKSHIT (A.K.)
Nutritional dystrophy and anaemia. Indian J. child. Hlth, 1957, 6, 132.
45. - DOBBING (J.)
The influence of early nutrition on the development and myelinisation on the brain. Proc. Roy. Soc. B, London, 1963, 159, 503 - 509.
46. - DOBBING (J.) and WIDDOWSON (E.M.)
The effect of undernutrition and subsequent rehabilitation on myelinisation of rat brain as measured by its composition BRAIN, 1965, 88, 357 - 366.
47. - DRICOT (C.), BEHEYT (P.) et CHARLES (P.)
Contribution à l'étude du kwashiorkor (M'Buaki du kwango) Ann. Soc. Belge de Med. Trop., déc. 1951, 31, 6, 581 - 630.

48. - DUPIN (H.)
Etude des carences protidiques observées chez l'enfant en pays tropical (kwashiorkor). 14, 168 pages, arnette éditeur, Paris, 1958.
49. - DURLACH (J.), CORDIER (M.L.), HENROTTE (J.G.)
Les formes neuro-musculaires du déficit magnésique en pathologie humaine. Premier Symposium International sur le déficit magnésique en pathologie humaine. Edition du Symposium, Vittel 1971, P. 135 - 162.
50. - EDOZIEN (J.C.), PHILIPS (E.J.) and COLLIS (W.R.F.)
The free amino-acid of plasma and urine in kwashiorkor. Lancet, 1960, I, 615 - 618.
51. - EDOZIEN (J.C.)
The serum proteins in kwashiorkor. J. paediatrics, 1960, 54, 594 - 603.
52. - EDOZIEN (J.C.)
Enzymes in serum in kwashiorkor. Paediatrics, 1961, 27, 325 - 333.
53. - EDOZIEN (J.C.) and OBASI (M.E.)
Protein and amino-acid metabolism in kwashiorkor. Cli. Sci., 1965, 29, 1.-24.
54. - EDOZIEN (J.C.), RAHIM-KHAN (M.A.)
Anemia in protein malnutrition, Cli. Sci., 1968, 34, 315-319.
55. - ENGEL (R.)
Abnormal brain wave patterns in kwashiorkor. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 1956, 8, 3, 489-500.

56. - FISHERMAN (R.A.)
Neurological aspects of magnesium metabolism. Arch. Neurol.
1965, 12, 562.
57. - FOURNET (J.P.)
Le métabolisme du magnésium et sa pathologie en Pédiatrie.
Thèse pour le doctorat en Médecine, Paris, 1968. Dactylo-
graphiée, 209 pages.
58. - FOY (J.M.), PARRATT (J.R.)
Urinary excretion of 5 - hydroxy-indoleacetic acid in west
Africans. The Lancet, 1962, 1, 7236, 942 - 943.
59. - FRIEDMAN (M.), HATCHER (G.) and WATSON (L.)
Primary hypomagnesemia with secondary hypocalcemia in an
infant. Lancet, 1967, 1, 703 - 705.
60. - GAILLOT (J.)
Sur quelques aspects du métabolisme du cuivre chez le rat et
en biologie humaine. Thèse pour le doctorat en Pharmacie,
Paris, 1968, imprimé 136 pages. Imprimerie J.A.T. Paris,
1968.
61. - GAJDUSEK (D.C.)
Slow virus infections of nervous system. New Engl. J. Med.,
1967, 76, 7, 392 - 400.
62. - GALVAN (R.)
Desnutricion en el nino. 1 volume. Impresiones modernas
S.A. Mexico 13. D.F. (1969).
63. - GARG (B.K.) and SRIVASTAVA (J.R.)
Infantile Tremor syndrome. Indian Journal of Pediatrics,
1969, 36, 257, 213 - 218.
64. - GARROW (J.S.), PIKE (M.C.)
The long term prognosis of severe infantile malnutrition.
Lancet, 1967, 1, 74 - 80.

65. - GERBASI (M.)

L'anemia permiciosiforme del lattente. *Helvetia Pediatrica acta*, 1950, 5, 299.

66. - GERBASI (M.)

Etat actuel de nos connaissances sur l'anémie pseudo-perniciose du nourrisson. *Annales Nestlé*, 1953, 14, 2.

67. - GHITIS (J.), TRIPATHY (K.) and MAYORAL (G.)

Malabsorption in the tropics. 2. Tropical sprue versus primary protein malnutrition : vit. B12 and folic acid studies. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1967, 20, 1206.

68. - GODARD (C.) et LEMARCHAND-BERAUD (Th.)

La thyroïde dans la malnutrition infantile. *Médecine et Hygiène*, 21 oct. 1970, 28, 1540 - 1543.

69. - GOLDBERG (L.) et WHITSETT (T.L.)

Effets secondaires de la L-dopa. *Médecine et Hygiène*, 1970, 942, 1932 - 35.

70. - GOMEZ (F.), GALVAN (R.R.) and CRAVIOTO MUNOZ (J.)

Nutritional Recovery Syndrome. *Pediatrics*, 1952, 10, 5, 513-526.

71. - GOPALAN (C.), SRIKANTIAH (S.G.) and VENKATACHALAM (P.S.)

Kwashiorkor in India. *Ind. J. Med. Res.*, oct. 1955, 43, 4, 751 - 773.

72. - GOPALAN (C.) et COLL

Some aspects of copper metabolism in protein-calorie malnutrition (India). *The Journal of Pediatrics*, 1963, 63, 4, 646 - 9.

73. - GOUIN (R.J.P.)

La maladie des tremblements du porcelet. Données bibliographiques. Thèse pour le Doctorat Vétérinaire. Toulouse, décembre 1967 (Imprimerie Médous, 1967, 56 pages).

74. - GREEN (H.), GREENBERG (S.M.), ERICKSON (R.W.)
Effects of dietary phenylalanine and tryptophan upon rat brain amine levels. J. Pharmacol. and Experim. Therap., 1962, 136, 174 - 178.
75. - GRIMBLE (R.F.), WHITEHEAD (R.G.)
Fasting serum aminoacid patterns in kwashiorkor and after administration of different levels of protein. The Lancet, 1970, I, 918 - 920.
76. - HANSEN (J.D.L.) and LEHMANN (B.H.)
Serum Zinc and Copper concentrations in children with Protein-calorie malnutrition. South African Medical Journal, 1969, 43, 41, 1248 - 1251.
77. - HELLEGOUARCH (R.)
Les anémies nutritionnelles du nourrisson (A propos d'un cas de carence folico ascorbique). Thèse de doctorat en Médecine (dactylographiée 110 pages) Paris, 1967.
78. - HERBERT (V.)
The megaloblastic anemias. New-York-London 1959, Grune and Stratton Ed.
79. - HOLT (E.L.JR.), SNYDERMAN (S.E.), NORTON (P.M.) and ROITMAN (E.)
The plasma aminogram in kwashiorkor. Lancet 1963, II, 1343-1348.
80. - HOPKINS (I.J.), CONNELLY (J.F.), DAWSON (A.G.)
Hyperammonaemia due to ornithine transcarbamylase deficiency Arch. Dis. Childh., 1969, 44, 143 - 48.
81. - HOUSSIAUX (J.P.)
Syndromes malnutritionnels chez l'enfant africain. Thèse de

81. - doctorat en Médecine. Bordeaux, 1953 (Imprimerie Sammarcel-
li frères, Bordeaux, 1953) 155 pages.
82. - HUNT (B.J.)
Incidence et étiologie des convulsions chez le rat carencé
en magnésium. Communication au 1er Symposium international
sur le déficit magnésique en pathologie humaine. Vittel.
9-15 mai 1971.
83. - INGALL (D.), SHERMAN (J.D.), COCKBURN (F.) and KIEIN (R.)
Amelioration by ingestion of phenylalanine of toxic effet
of chloram-phenicol one bone marrow. New Engl. J. Med., 1965,
272, 4, 180 - 185.
84. - INGENBLEEK (Y.), SATGE (P.)
Importance théorique et pratique des troubles du métabolisme
du potassium et du magnésium dans le kwashiorkor. Bull. Soc.
Médicale d'Afrique Noire de Langue Française, 1968, t. XIII,
895 - 904.
85. - INGLE (V.N.) and HATWALNE (B.V.)
Urinary amino acids in the syndrome of tremors. Indian J.
Pediat., 1967, 34, 235.
86. - JADHAV (M.), WEBB (J.K.G.), VAISHNAVA (S.) and BAKER (S.J.)
Vit. B₁₂ deficiency in Indian infants a clinical syndrome.
The Lancet, 1962, 2, 903.
87. - JEANSELME (E.)
Sur une forme de tremblement liée à l'infection paludéenne.
Bull. et mém. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris, séance du
30 mars 1917, 557.
88. - JELLIFFE (D.B.)
Diseases of children in the subtropics and tropics. Second
Edition, 1970, London Edward, Arnold Publishers, 1, 1011
pages.

89. - JERVIS (G.A.)
Amino-acid metabolism and genetic variation. Mc Graw Hill
Ed., 1967, New-York, 5 - 9.
90. - KANN (E.)
A neurological syndrome in children recovering from malnutrition. Arch. Dis. Childh., 1954, 29, 256.
91. - KAHN (E.)
A neurological syndrome in children recovering from malnutrition. South African Medical Journal, 1956, 30, 14, 345.
92. - KAHN (E.), FALCKE (H.C.)
A syndrome simulating encephalitis affecting children recovering from malnutrition (Kw). The Journal of Pediatrics (Saint-Louis), 1956, 49, 1, 37 - 45.
93. - KAUFMAN (S.)
Phenylalanine hydroxylase cofactor in phenylketonuria. Science, 1958, 128, 1506.
94. - KAUFMAN (S.)
Studies on the mechanism of the enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. J. biol. chem., 1959, 234, 2677-2682.
95. - KAUL (K.K.), PRASAN (N.) and CHOWDHRY (R.M.)
Some clinical observations and impressions on a syndrome of tremors in infants from India. The Journal of Pediatrics, 1963, 63, 6, 1158 - 1166.
96. - KEELEY (K.J.), POLITZER (W.M.)
Amino-aciduria in the megaloblastic anemias. J. Clin. Path., 1956, 9, 142.

97. - KHALIL (M.), EL KHATEEB, KASSEM (S.), ELLOZY (M.)
Electrocardiographic studies in kwashiorkor. *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1969, 72, 12, 291 - 5.
98. - KHAYAT (J.J.)
Contribution à l'étude du kwashiorkor et de ses manifestations cutanées. Thèse pour le doctorat en Médecine, 1969, Paris imprimé, dactylo-Sorbonne, 82 pages.
99. - KHO-LIEN-KENG, ODANG (O.)
Megaloblastic anemia in infancy and childhood in Djakarta. *J. Dis. Childh.*, 1959, 97, 209.
100. - KINNEAR (A.), PRETORIUS (P.J.)
Influence of high-protein diets in liver function tests in kwashiorkor. *Brit. Med. Journ.*, 17 août 1957, 2, 383 - 391.
101. - LAMY (M.), ROYER (P.), FREZAL (J.), REY (J.)
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant. 1, 482 pages, Masson Editeurs, Paris (1968).
102. - LAPLANE (D.) et DORDAIN (G.)
Les syndromes extrapyramidaux thérapeutiques. *Revue du Praticien*, 1970, 20, 32, 5223 - 31.
103. - LAPLANE (D.) et DORDAIN (G.)
Traitement médical de la maladie de Parkinson. *Revue du Praticien*, 1970, 20, 32, 5233 - 45.
104. - LARVOR (R.) et DURLACH (J.)
Relations physiologiques entre magnésium et nutrition. Premier Symposium international sur le déficit magnésique en Pathologie humaine, 9-15 mai, Vittel. Edition du Symposium, Imprimerie Amelot, 297 - 325.

105. - LEVIN (B.), DOBBS (R.H.), et AL.
Hyperammonaemia. Variant type of deficiency of liver ornithine transcarbamylase. Arch. Dis. Childh., 1968, 44, 162-169.
106. - LIGGIO (F.)
Nutritional deficiency of animal protein and incomplete neuropsychological disorders type of hartnup's disease with few manifestations. Acta Neurol. (Napoli) mai-juin 1970, 25, 404 - 410.
107. - LIPMANN (FR.)
Le rôle des antibiotiques dans l'étude de la synthèse protéique. Triangle, Journal Scientifique Sandoz, 3ème trimestre 1971, XI, 3, 151 - 158.
108. - MC FARLANE (H.), REDDY (S.), COOKE (A.), LONGE (O.) et COLL
Immuno-globulins, transferring, caeruloplasmin and heterophile antibodies in kwashiorkor. Tropical and Geographical Medicine, 1970, 12, 1, 61 - 64.
109. - MC LEAN (A.E.M.)
Serum enzymes during recovery from malnutrition. Lancet, 1962, 2, 1294 - 1296.
110. - MC LEAN (A.E.M.)
Enzyme activity in the liver and serum of malnourished children. Jamaica Clin. Sc., 1966, 30, 129.
111. - MAC WILLIAM (K.M.), DEAN (R.F.A.)
The growth of malnourished children after hospital treatment. E. afr. Med. J., 1965, 42, 6, 297 - 304.
112. - MAMO (H.)
Physiopathologie de la maladie de Parkinson. Revue du Practicien, 1970, 20, 32, 5143 - 5163.

113. - MARCHAND (L.)
Tremblement consécutif à l'infection paludéenne Bull. et mem. de la Soc. Med. des hôp. de Paris, séance du 19 oct. 1917.
114. - MASSE (N.P.)
Malnutrition infantile et retard du développement mental. Ext. Science-Progrès-Découverte, 34-14, Dunod Edit., Paris.
115. - MASSE (G.), MOREIGNE (F.), SENECAI (J.)
Poids et tailles d'enfants dakarois pendant les quatre premières années de la vie. Bull. Soc. Med. Afr. Noire Lgue Fr., 1961, 6, 4, 661.
116. - MATHUR (G.P.), DAYAL (R.S.), PRASAD (R.) and MATHUR (S.)
Tremors, mental and physical retardation, light coloured hairs and anemia in malnourished children. Indian Pediatrics, 1969, 6, 483 - 7.
117. - MAZER (A.)
Ration azotée et équilibre hydrique en climat tropical. Sixième journées Médicales de Dakar, 13-18 janvier 1969
118. - MENA (I.), COURT (J.), FUENZALIDA (S.), and COTZIAS (G.C.)
Chronic Manganese Poisoning : Treatment with L-Dopa or 5-OH Tryptophane. The New England Journal of Medicine, 1970, 282, 1, 5 - 10.
119. - MENAKER (W.)
Influence of protein intake on magnesium requirement during protein synthesis. Proc. Soc. Biol. Med., 1954, 85, 149-151.
120. - MERCIER (R.) et MEUNIER (R.)
Le tremblement dans la fièvre typhoïde. Bull. de l'Acad. de Med., 20, séance du 18 mai 1916, 614.

121. - MISRA (P.K.), TANDON (P.N.), BAJPAI (P.C.)
Infantile Tremor Syndrome. Probable Etiology. Indian Pediatrics, 1971, 8, 2, 62 - 64.
122. - MONEKOSSO (G.S.)
A clinical comparaison of obscure myelopathies in Jamaïca and West Nigeria. W. Ind. Med. J., 1962, 11, 240.
123. - MONTGOMERY (R.D.)
Magnesium metabolism in infantile protein malnutrition. The Lancet, 1960, 2, 7141, 74.
124. - VON MURALT (A.)
Protein-calorie malnutrition vierved as a challenge for homeostasis. in Protein-calorie malnutrition. A Nestle foundation Symposium on proteid-calorie malnutrition, Lausanne Sept. 1968, 1, 194 pages, Editor A von Muralt. Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg. New-York, 1969, 1 - 9.
125. - NEAME (K.D.)
Phenylalanine as inhibitor of transport of amino-acids in brain. Nature, 1961, 192, 173 - 174.
126. - NELSON (G.K.)
The electroencephalogram in kwashiorkor. Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 1959, 11, 1, 73 - 84.
127. - NOUHOUAYI (Y.)
La mélanine et son comportement dans la peau du noir Africain. Thèse doct. Med., 1969, 5, Dakar. Dactylographiée 88 pages.
128. - OGER (J.M.H.)
Etude clinique d'une forme particulière de maladie de Parkinson caractérisée par la prédominance d'un tremblement mixte de repos et d'action. Intérêt nosologique et pronostic. 66 observations. Thèse de Doctorat en Médecine Paris 1966 Imprimerie Toulon Edit. , Paris.

129. - OGER (P.V.A.)
Action de la vitamine B₆ sur les tremblements et sur quelques mouvements anormaux. Thèse de Doctorat en Médecine. (dactylographiée 50 pages) Paris, 1957.
130. - OLSON (R.E.)
Are we looking at the right enzyme system ? Amer. Clin. Nutr., 1967, 20, 604 - 612.
131. - OMANGA (M.), SATGE (P.)
Devenir d'enfants atteints de kwashiorkor après leur sortie de l'Hôpital. C. R. Soc. Med. Afr. Noire langue française, 1968, 13, 3, 648 - 661.
132. - OSUNTOKUN (B.O.)
Motor nerve conduction in kwashiorkor (protein-calorie deficiency) before and after treatment. Afr. J. Med. Sci, Apr 71, 2 : 109 - 19.
133. - PAMPIGLIONE (G.)
Brain development and the E.E.G. of normal children of various ethnical groups. British Medical Journal, 4 Sept. 1965, 2, 573 - 575.
134. - PAUPE (J.)
Le déficit magnésien en Pédiatrie. Premier Symposium sur le déficit magnésique en Pathologie humaine, 9-15 mai, Vittel. Edition du Symposium, 549 - 568.
135. - PEISACH (J.), AISEN (P.) and BLUMBERG (W.E.)
The biochemistry of copper. 1, 588 pages. Academie Press, New-York, London (1966).

136. - PIMSTONE (B.L.), WITTMANN (W.), HANSEN (J.D.L.) and MURRAY (P.)
Growth hormone and kwashiorkor. The Lancet, oct. 1966, 2, 779 - 82.
137. - PLATT (B.S.)
Early malnutrition and later intelligence. Develop. Med. Child. Neurol., 1968, 10, 233 - 238.
138. - POHOWALLA (K.K.), KAUL (N.R.), BHANDARI and SINGH (S.D.)
Infantile "meningo-encephalitic" syndrome. Indian Journal of Pediatrics, 1960, 27, 145, 49 - 55.
139. - PORTA (E.A.) and HARTROFT (W.S.)
Protein deficiency and liver injury. The Amer. J. Clin. Nutr., 1970, 23, 4, 447 - 461.
140. - PRADER (A.), TANNER (J.M.), VAN HARNACK (G.A.)
Catch up growth following illness or starvation. J. Pediatr., 1963, 62, 5, 646 - 659.
141. - RICHARD (J.R.R.P.M.)
Maladie de Parkinson. Thèse doc. Med., Paris, 1961 imprimé 63 pages. Imprimerie Foulon, Paris.
142. - ROSEN (E.U.), CAMPBELL (P.G.) and MOOSA (G.M.)
Hypomagnesemia and magnesium therapy in protein-calorie malnutrition. The J. of Pediatr., 1970, 77, 4, 709 - 14.
143. - ROZOVSKI (J.N.), NOVOA (F.S.), ABARZUA (J.F.) and MONCKEBERG (F.B.)
Cranial transillumination in early and severe malnutrition. British Journal of Nutrition, 1971, 25, 1, 107 - 11.

144. - RUTISHAUSER (I.H.E.) and MC CANCE (R.A.)
Calorie requirements for growth after severe under nutrition.
Arch. of Disease in childhood, 1968, 43, 228, 252.
145. - SACHDEV (K.K.), MANCHADA (S.S.) and HARBANS
The syndrome of tremors, mental regression and anemia in
infants and young children : A study of 102 cases. Indian
Pediatrics, 1965, 2, 7, 239 - 251.
146. - SACHDEV (K.K.) et ALL.
Neuromuscular status in protein-calorie malnutrition. cli-
nical, nerve conduction and electromyographic, studies.
Neurology, 1971, 21,: 801 - 805.
147. - SARROUY (Ch.), SAINT-JEAN et CLAUSSE
L'Electroencéphalogramme au cours de la dystrophie nutri-
tionnelle oedemateuse. Algérie Médicale, 1953, 57, 584 - 7.
148. - SARROUY (C.), GARCIA (J.), CABANNES (R.) and CLAUSSE (J.)
Etude des acides aminés du sang et des urines au cours des
syndromes de dénutrition du nourrisson. Presse Med., 1957,
65, 1221 - 1224.
149. - SATGE (P.), LAFFONT (M.), BERT (J.) CARAYON (A.), GIORDANO
(C.)
Troubles neurologiques d'origine vasculaires dans la conva-
lescence d'un kw. Bulletin de la Soc. Med. d'Afr. Noire de
Langue Française, 1964, 9, 310 - 4.
150. - SATGE (P.), ZOHOON (I.) et COLLOMB (H.)
Syndrome extrapyramidal au cours de la période de récupéra-
tion du kwashiorkor. (Note préliminaire). 9 th International
Congress of Neurological Sciences, 1969, 20-27 Sept, New-
York.

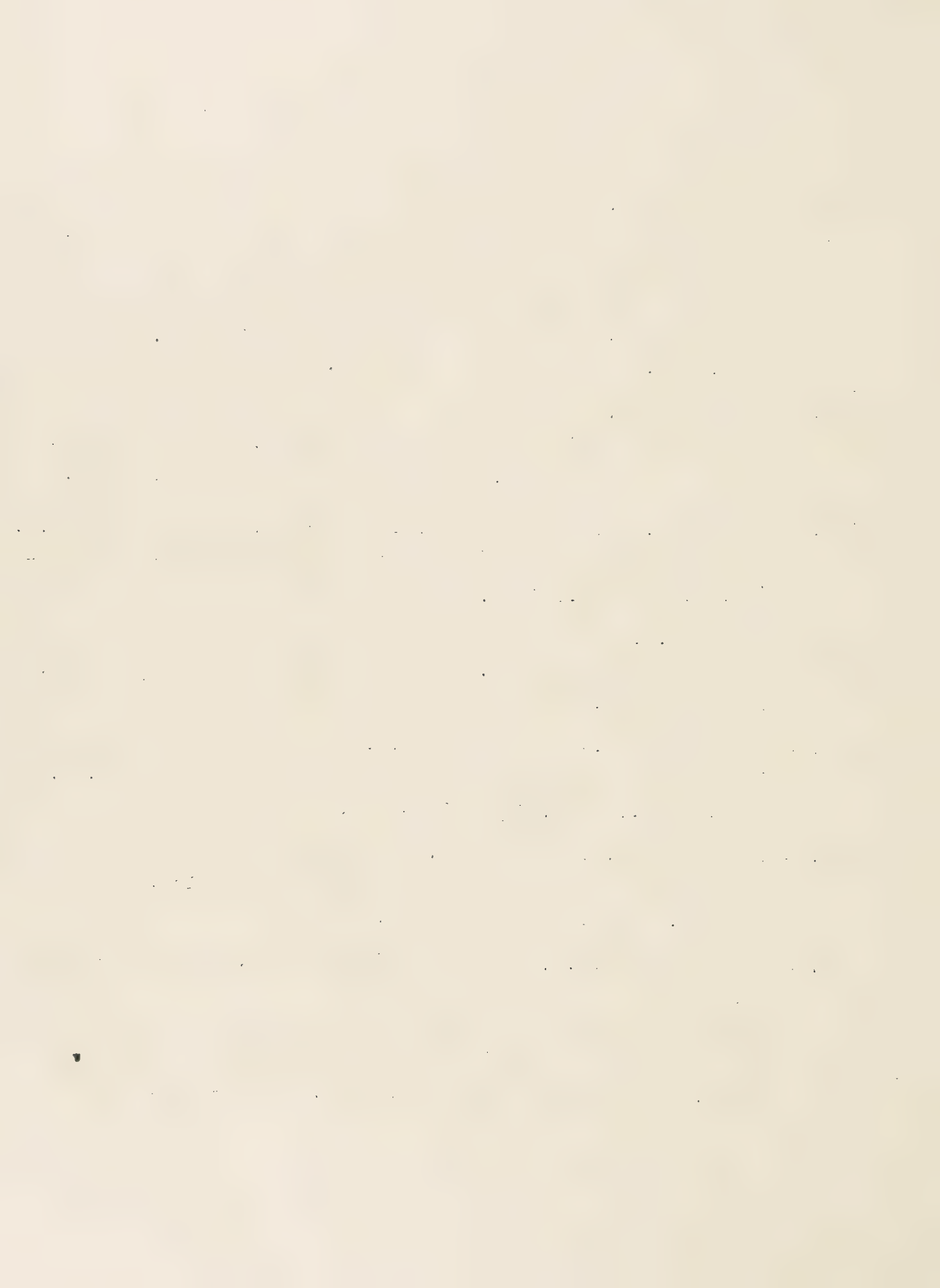
151. - SATGE (P.), MATTEI (J.F.), GASTOU (M.P.) et ZUCKER (J.M.)
Comparaison des aspects cliniques et pronostiques des
kwashiorkors hospitalisés dans le Service de Pédiatrie de
l'Hôpital Universitaire de Dakar entre 1959 et 1968. Bull.
Soc. Med. Afr. Noire Lgue Fr., 1970, T. XV, (1), 32 - 41.
152. - SATGE (P.), MATTEI (J.F.) et DAN (V.)
Avenir somatique des enfants atteints de kwashiorkor. La
semaine des Hôpitaux (Annales de Pédiatrie), mai 1970, 21/5
PP 1440/P.368 - 1453/P.381.
153. - SATGE (P.), DAN (V.), DEBROISE (A.), et COLL.
La malnutrition chez l'enfant sénégalais. A propos de deux
enquêtes en milieu hospitalier et en zone rurale. La Revue
de Médecine, 1970, 2, 87 - 98.
154. - SAUNDERS (S.J.), BARBEZAT (G.O.), WITTMAN (W.) and HANSEN
(J.D.L.)
Amino-aciduria of kwashiorkor. Amer. J. Clin. Nutr., 1967,
20, 760 - 767.
155. - SAVAGE (D.C.), MC ADAM (W.A.)
Convulsions due to hypomagnesemia in an infant recovering
from diarrhoea. Lancet, 1967, 2, 234 - 236.
156. - SCHENDEL (H.E.) and HANSEN (J.D.L.)
Study of factor responsible for the increased amino-aciduria
of kwashiorkor. J. Pediatr., 1962, 60, 280 - 293.
157. - SCHYNS (Ch.) et DEMAIEYER (E.M.)
Recherches electrocardiographiques dans le kwashiorkor.
Acta Cardiologica, 1957, 12, 4, 413 - 436.



158. - SCRIMSHAW (N.S.)
Malnutrition, Learning and Behavior. Amer. J. Clin. Nutr., 1967, 20, 5, 493 - 502
159. - SENECAI (J.), CESAIRE (G.), RAQUET, DUPIN (H.)
Etude chromatographique du sérum et des urines dans le kwashiorkor. Soc. Med. Afr. Occid. Fr., 15 avril 1957, 342 - 48.
160. - SHILS (M.E.)
Experimental human magnesium depletion. Clinical observations. Am. J. Clin. Nutr., 1964, 15, 133 - 143.
161. - SIGWALD (J.), BOUTTIER (D.) et AL.
Le tremblement idiopathique. Action parfois remarquable de fortes doses de Pyridoxine Rev. Neurologique, 1956, 94, 4, 406 - 408.
162. - SIGWALD (J.)
Les formes essentiellement trémulantes de syndrome parkinsonien. Intérêt pronostic de la constatation d'un tremblement mixte (tremblement d'action et de repos associés).
- Semaine des Hôpitaux Paris, 26 mai 1968, 44, 1716-1718.
- Rev. Neurol., nov., 1967, 117, 662 - 663.
163. - SIQUIERA (E.) et AL.
Metabolism of phenylalanine in clinical protein-calorie malnutrition. Indian Pediatrics, 1967, 4, 1 - 10.
164. - SMYTHE (P.M.) and BOUCHIER (I.A.D.)
Cortical atrophy of brain in infancy associated with failure to thrive Arch. Dis. childh., 1960, 35, 328.

165. - SMYTHE (P.M.), SWANE POEL (A.) and CAMPBELL (J.A.H.)
The heart in kwashiorkor. British Med. J., 1963, 1, 67 - 73.
166. - SRIKANTIA (S.G.) and REDDY (V.)
Megaloblastic anemia of infancy and vitamin B₁₂. British Journal Haemat. 1967, 13, 949.
167. - STEFANIS (C.N.), ISSIDORIDES (M.)
Aberrant mRNA in Parkinsonism : support for hypothesis from studies with chloramphenicol. Nature, 225, 7 march 1970, 961 - 63.
168. - STEVENS (J.J.), DEPAOLI (J.R.), SEGURA (E.T.)
Influence of reserpine and increased environmental temperature on brain Magnesium in tods. Acta Physiol. Lat. Amer., 1967, 17, 2, 204 - 206.
169. - STOCH (M.B.) and SMYTHE (P.M.)
The effect of undernutrition during infancy on subsequent brain growth and intellectual development. South Afr. Med. J., 1967, 41, 1027 - 1030.
170. - SUNDERMAN (F.W.) and NOMOTO (S.)
Measurement of human Serum Ceruloplasmin by its p-Phenylene diamine oxydase activity. clinical chemistry, 1970, 16, 11, 903 - 910.
171. - SUTER (C.) and KLINGMAN (W.D.)
Neurologic manifestations of magnesium depletion states. Neurology, 1955, 5, 691 - 699.
172. - THOMAS (J.) et AL.
Neuropsychical manifestations and psychological behavior of children with famine kwashiorkor (à propos de 1900 cas). Med. Trop., mars 1971, 31, 165 - 72.

173. - TRETIAKOF (C.)
Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire de la maladie de Parkinson. Thèse pour le doctorat en Médecine, Paris, 1919, 293.
174. - TROUSSEAU (A.)
Tremblement sénile et paralysie agitante. Cliniques Médicales de l'Hôtel-Dieu, 1865, 2, 218 2ème édition, Paris.
175. - THERON (J.J.), PRETORIUS (P.J.), WOLF (H.) and JOUBERT (C.P.)
The state of Pyridoxine nutrition in patients with kwashiorkor. J. Paediat., 1961, 59, 439 - 450
176. - UDANI (P.M.)
Kwashiorkor myelopathy. Indian Journal child health, 1962, II, 498 - 501.
177. - UDENFRIEND (J.) and COOPER (J.R.)
The enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine. J. Biol. chem., 1952, 194, 503 - 511.
178. - VAHLQUIST (B.), ENGSNER (G.), SJOGREN (I.)
Malnutrition and size of the cerebral ventricles. Acta Paediatr. Scand., 1971, 60, 533.
179. - VALENZUELA (R.H.), HERNANDEZ-PENICHE (J.), FERNANDEZ-VARELA (H.)
Umbrales electroencefalograficos de excitabilidad y determinación de serotonina en niños sanos y desnutridos de tercer grado. Congress of Pediatrics, 1966, Mexico-City.



180. - VALANTIN (S.), MATTEI (J.F.), SATGE (P.) et COLLOMB (H.)
Conséquences lointaines de la malnutrition protéidique chez l'enfant Africain (kwashiorkor). Note préliminaire présentée au 9e International Neurological Congress du 20 ou 27 Sep. 1969, New-York.
181. - VIDAILLET (M.)
Le dépistage des encéphalopathies métaboliques héréditaires. Expérience nancienne. Thèse pour le doctorat en Médecine, Nancy, 1969, dactylographiée, 196 pages.
182. - VIS (H.L.)
Aspects et mécanismes des hyper-amino-aciduries de l'enfance. Thèse d'Agrégation Médecine. Editions Arscia S.A., Bruxelles, 1963.
183. - VIS (H.L.), DUBOIS (R.), LOEB (H.), VINCENT (M.) et BIGWOOD (E.J.)
Le profil des chromatogrammes d'amino acidurie en pathologie de l'enfance. Ann. Soc. Belge. Med. Trop., 1958, 38, 991.
184. - WACKER (W.E.) and PARISI (A.F.)
Magnesium metabolism. New England J. Med., 1968, 278, 712 - 717, 772 - 776.
185. - WALLACH (S.)
Rôle de la membrane cellulaire dans le contrôle du magnésium intracellulaire. Communication au 1er Symposium international sur le déficit magnésique en Pathologie humaine. Vittel, 9-15 mai 1971.
186. - WATERLOW (J.C.) and WILLS (V.G.)
Balance studies in malnourished jamaican infants. Brit. J. Nutrit., 1960, 14, 183 - 198.



187. - WELT (L.G.) and GITELMAN (H.J.)
Disorders of magnesium metabolism, Disease-a-Month, Year Book Medical Publishers, Inc, Chicago, 1965, 1 - 32.
188. - WESTALL (R.G.), ROITMAN (E.) DE la PENA (C.), RAMUSSEN (H.), CRAVIOTO (J.), GOMEZ (F.) and HOLT (L.E.JR.)
The plasma amino acid in malnutrition ; preliminary observations. Arch. Dis. Childh., 1958, 33, 499 - 504.
189. - WHITEHEAD (R.G.), MILBURN (T.R.)
Metabolites of phenylalanine in the urine of children with kwashiorkor. Nature, 10 nov. 1962, 196, 4858, 580 - 581.
190. - WHITEHEAD (R.G.) and MILBURN (T.R.)
Aminoacid metabolism in kwashiorkor. II. Metabolism of phenylalanine and tyrosine. Clin. Sci., 1964, 26, 2, 279-289.
191. - WIDDOWSON (E.M.), DICKERSON (J.W.T.) and MC CANCE (R.A.)
Severe undernutrition in growing and adult animals. 4. The impact of severe malnutrition on the chemical composition on the soft tissues on the pig. Brt. J. Nutr., 1960, 14, 457 - 471.
192. - WILLIAMS (C.D.)
Kwashiorkor. Nutritional disease of childhood associated with maize diet. Lancet, 1935, II, 1151.
193. - WINICK (M.)
Undernutrition in children and subsequent brain growth and intellectual development. Rev. Nutr., 1968, 26, 7, 197 - 9.
194. - WINICK (M.), NOBLE (A.)
Cellular response in rats during malnutrition at various ages. J. Nutr., 1966, 89, 300 - 6.

195. - WINICK (M.), FISH (I.), ROSSO (P.)
Cellular recovery in rats tissues after a brief period of neonatal malnutrition. J. Nutr., 1968, 95, 623 - 6.
196. - WINICK (M.)
Nutrition and cell growth. Nutr. Rev., jul. 68, 26, 7, 195-7.
197. - WINICK (M.)
Nutrition, growth and mental development. Biological correlations. Am. J. Dis. Child., 1970, 120, 5, 416 - 419.
198. - WONG (H.B.) and TEH (Y.T.)
An association between serum magnesium and tremor and convulsions in infants and children. The Lancet, 1968, 2, 18-21.
199. - WOODD-WALKER (R.B.)
Kwashi shakes. The Lancet, fev. 1970, 7641, 299.
200. - WURTMAN (R.J.)
Catecholamines and Neurologic diseases. The New England Journal of Medicine, 1970, 282, 1, 45 - 46.
201. - ZAPPERT (J.)
Mschr. Kinderheilk., 1909, 8, 133.
202. - ZARIFIAN (E.) et DELAGRANGE (G.)
A propos des traitements actuels de certains mouvements anormaux. Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques, Sept. 71, Tome CXLII, 936 - 45.
203. - ZIMMET (P.), BRIEIDAH (H.D.) and NAYLER (W.G.)
Plasma ionized calcium in hypomagnesemia. Brit. Med. J., 1, 622, 1968.

204. - ZLOTNIK (I.)
Symposium on slow latent and temperate virus infection.
Washington, N.I.H., 1966, 237.
205. - ZUCKER (J.M.), TCHERNIA (G.), VUYLSTEKE (P.) et ALL.
Erythroblastopenie aiguë secondaire et transitoire au
cours du kwashiorkor traité. Nouvelle Revue Française
d'hématologie, 1971, 11, 1, 131 - 144.
206. - ZUELZER (W.W.), OGDEN (F.N.)
Megaloblastic anemia in infancy : a common syndrome res-
ponding specifically to folic acid therapy. Amer. J. Dis.
Childh., 1946, 71, 211 - 243.

E P I L O G U E

Au terme de cette longue présentation du tremblement du kwashiorkor, nous n'avons pas la prétention d'avoir tout dit au sujet de ce syndrome, ni d'avoir dit les choses comme il le fallait. A chaque nouvelle apparition, ce syndrome extrapyramidal réalise un tableau différent du précédent, et laisse l'observateur dans la même perplexité. Captivant, envoûtant, drôle, le spectacle de l'enfant trembleur suscite toujours dans le service de Pédiatrie le même intérêt clinique et les mêmes préoccupations étiopathogéniques que lors du premier cas. Il nous est à la fois familier et étranger.

Son tableau clinique ou biochimique le rapproche de façon plus ou moins franche, de certains autres syndromes mieux connus parce que plus fréquents et plus classiques : les différentes variétés de syndromes parkinsoniens, la phénylcétonurie congénitale, la maladie de Hartnup (106), la Maladie des Tremblements du porcelet (73), The Infantile Tremor Syndrome (6,145), le Syndrome mégaloblastique, le "Grass Tetany". Cette parenté avec un grand nombre de maladies ou de syndromes soulève, on s'en doute, des problèmes diagnostiques et nosologiques ardues. On peut néanmoins affirmer qu'il s'agit d'une entité morbide bien individualisée, et dont la plus grande originalité réside dans ses circonstances d'apparition : exclusivement au décours de la phase aiguë du kwashiorkor, mais seulement chez un petit nombre d'enfants présentant une prédisposition dont la nature reste à définir.

Pour sa pathogénie nous soutenons la thèse d'un "bloc métabolique" fonctionnel au niveau des acides aminés aromatiques, susceptible de provoquer une diminution du contenu cérébral en dopamine. Des carences enzymatiques et différents facteurs homéostasiques en seraient la cause.

Un déficit aigu en magnésium au niveau de la cellule cérébrale peut induire de tels déficits enzymatiques avec chute du taux de la dopamine cérébrale chez l'animal: c'est du moins la conclusion de certains travaux expérimentaux récents que nous avons rappelés dans ce travail. Il est peut être prématuré d'extrapoler, d'appliquer à l'homme ces constatations faites sur l'animal, mais elles ouvrent une voie de recherche.

Quoi qu'il en soit, nous avons relevé que pendant la période de récupération du kwashiorkor, plusieurs facteurs concourent pour entraîner un déficit en dopamine, par conséquent un syndrome extrapyramidal.

Sommes-nous dans la bonne voie ? Nos futures recherches répondront à cette question.

Nous essayerons dans l'avenir d'en apporter les preuves d'une part en démontrant avec plus de rigueur l'efficacité de la L. DOPA, d'autre part en procédant aux dosages biologiques appropriés.

Concernant le magnésium cérébral, nous nous proposons de l'étudier sur des chimpanzés recevant un régime carencé en protides et en magnésium.

Nul n'ignore le grand intérêt que les nutritionnistes et les cliniciens porteront aux acides aminés aromatiques, et à la phénylalanine en particulier, s'il se confirme réellement qu'ils sont responsables d'une souffrance neurologique au cours du kwashiorkor.

Puisse cette thèse recevoir des échos dans d'autres centres de pédiatrie d'Afrique Noire afin que l'expérience des autres vienne nous enrichir et nous guider dans nos recherches.

--:-- T A B L E D E S M A T I E R E S --:--

-----oOo-----

P A G E S /

PREMIERE PARTIE

Prologue, Introduction, Historique	1
--	---

DEUXIEME PARTIE

Etude du syndrome malnutritionnel	10
---	----

TROISIEME PARTIE

Etude du syndrome neurologique	
Manifestations cliniques	41
Examens paracliniques	80
Efforts thérapeutiques. Pronostic lointain	114

QUATRIEME PARTIE

De quelques syndromes ou maladies à tremblements en Pédiatrie	136
--	-----

CINQUIEME PARTIE

Etiopathogénie	185
----------------------	-----

SIXIEME PARTIE

Panorama des observations	210
---------------------------------	-----

SEPTIEME PARTIE

Conclusion : Bibliographie	233
Epilogue	263

-----oOo-----

VU le PRESIDENT du JURY

VU le DOYEN

VU et PERMIS d'IMPRIMER,

Le RECTEUR de L'UNIVERSITE
de DAKAR

